

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.14.004  
文章编号: 1005-8982 (2019) 14-0018-06

## 醛糖还原酶抑制剂对屋尘螨诱导的人支气管 上皮细胞炎症因子的影响\*

林玫, 甄海宁, 何芳, 丁敏, 陈亚隽, 袁竹青, 薛欣欣, 鲍敏

[ 武汉大学附属同仁医院 ( 武汉市第三医院 ) 呼吸内科, 湖北 武汉 430060 ]

**摘要: 目的** 测定醛糖还原酶抑制剂对屋尘螨诱导的人支气管上皮细胞 NF- $\kappa$ B 及细胞因子表达水平的影响, 探索气道炎症的新干预措施。**方法** 将人支气管上皮细胞分为空白对照组 ( 空白对照 )、屋尘螨组 ( 屋尘螨 )、屋尘螨 + Zopol 组 [ 屋尘螨 + 醛糖还原酶抑制剂唑泊司他 ( Zopol ) ] 及 Zopol 组 ( 醛糖还原酶抑制剂 Zopol ), 检测各组细胞 NF- $\kappa$ B/p65 mRNA 的相对表达量、NF- $\kappa$ B/p65 核蛋白、上清液中 IL-29 及 IL-6 的蛋白含量。**结果** 屋尘螨 + Zopol 组经屋尘螨及醛糖还原酶抑制剂共同作用 24 h 后, 人支气管上皮细胞的 NF- $\kappa$ B/p65 mRNA、NF- $\kappa$ B/p65 核蛋白相对表达量、IL-6 及 IL-29 蛋白水平均低于屋尘螨组 ( $P < 0.05$ ), 但高于空白对照组 ( $P < 0.05$ ), Zopol 组与空白对照组之间, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 醛糖还原酶抑制剂 Zopol 调控了 NF- $\kappa$ B 介导的炎症信号, 减少人支气管上皮细胞炎症因子的表达。

**关键词:** 哮喘; 尘螨科; 醛糖还原酶; NF- $\kappa$ B

**中图分类号:** R562.2

**文献标识码:** A

## Regulation of aldose reductase inhibitors on house dust mite (HDM) - induced bronchial epithelial inflammatory factors\*

Mei Lin, Hai-ning Zhen, Fang He, Min Ding, Ya-jun Chen, Zhu-qing Yuan, Xin-xin Xue, Min Bao  
(Department of Respiratory Medicine, Wuhan Third Hospital,  
Wuhan, Hubei 430060, China)

**Abstract: Objective** To explore new treatment for airway inflammation in the future, through the determination of the influence of aldose reductase inhibitors on expression of cytokine and NF- $\kappa$ B in human bronchial epithelial cells after the stimulus of house dust mites. **Methods** Human bronchial epithelial cells were divided into three groups: blank (group A), 300 ng/ml HDM (group B), 300 ng/ml HDM+aldose reductase inhibitors Zopo (group C) and aldose reductase inhibitors Zopol (group D). The relative expression of NF-kappa B/p65mRNA, NF-kappa B/p65 nuclear protein and protein of IL-29 and IL-6 in cell supernatant were assayed. **Results** The data showed that after 24 hours of combined action of house dust mites and aldose reductase inhibitors, the NF-kappa B/p65 mRNA level, NF-kappa B/p65 nuclear protein level, IL-6 protein level and IL-29 protein level of human bronchial epithelial cells in group C were significantly lower than those of group B ( $P < 0.05$ ), but higher than group A ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences between group D and group A ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Aldose reductase inhibitor zopolrestat regulates inflammatory signaling mediated by NF-kappa B. The expression of inflammatory factor in human bronchial epithelial cells significantly reduces because of zopolrestat.

**Keywords:** asthma; pyroglyphidae; aldose reductase inhibitors; NF-kappa B

收稿日期: 2019-01-27

\* 基金项目: 武汉市卫生计生委科研基金 ( No: WX17Q12 )

[ 通信作者 ] 鲍敏, E-mail: 562979572@qq.com; Tel: 13260538606

目前抑制核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor, NF- $\kappa$ B) 的活性已成为治疗哮喘气道炎症的新靶点。醛糖还原酶 (aldose reductase, AR) 受到环境中的炎症刺激后, 表达明显升高, 继而转录因子 NF- $\kappa$ B 被激活, 其下游炎症介质释放, 促进炎症的病理过程<sup>[1]</sup>。醛糖还原酶抑制剂 (aldose reductase inhibitors, ARI) 可以阻断依赖 NF- $\kappa$ B 的炎症信号, 提示 ARI 对炎症反应有调控作用<sup>[2]</sup>。但屋尘螨诱导气道炎症的影响研究甚少。为此, 笔者拟探讨 ARI 对屋尘螨诱导的气道上皮细胞炎症因子的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 主要仪器** Hettich UNIVERSAL 32R 台式离心机 (德国 Eppendorf 公司), 微量加样器、微量加样管均购自德国 Eppendorf 公司, 垂直流超净工作台 (上海智城分析仪器制造有限公司), 恒温二氧化碳培养箱 (上海姚氏仪器设备厂), 热循环仪 (德国 Eppendorf 公司), 酶标仪 (德国 Satorius 公司), Nandrop 分光光度计 (德国 Eppendorf 公司), 恒温摇床 (美国 New Brunswick Scientific 公司), 蛋白电泳仪 (北京六一生物科技有限公司)。

**1.1.2 主要试剂** 健康人支气管上皮细胞 16-HBE (武汉大风生物科技有限公司), RPMI 1640 培养液 (美国 Invitrogen 公司)、胎牛血清 (美国 Invitrogen 公司), 屋尘螨抗原 (Horsholm, Denmark, 丹麦 ALK 公司), 焦碳酸二乙酯 (diethyl pyrocarbonate, DEPC) (广州索沃生物技术公司), RNA 提取试剂盒 (日本 TaKaRa 公司), 逆转录酶 (M-MLV-RT)、引物均购自上海英骏生物工程有限公司, PCR 试剂盒 (日本 TaKaRa 公司), ELISA 试剂盒 (武汉谷歌生物科技有限公司), 核蛋白提取试剂盒 (南京凯基生物科技有限公司), 醛糖还原酶抑制剂唑泊司他 (Zopolrestat) (美国 Pfizer 公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养** 将复苏后的 16-HBE 细胞置于 25 cm<sup>2</sup> 培养瓶中, 用含 12% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液培养, 置培养瓶于 37℃、5% 二氧化碳 CO<sub>2</sub> 培养箱中, 每日更换培养液。倒置显微镜下可见细胞呈不规则多边形, 待 90% 培养瓶底被细胞呈鹅卵石样铺满后, 进行传代培养。换液 1 次/d, 约 2 d 后传代。按 1:2 ~ 1:4 的比例将其分瓶传代培养。当细胞

融合至 90% ~ 95% 后, 将细胞消化, 并用细胞计数板计数, 传至 6 孔平底细胞培养板, 每孔加入密度为  $2 \times 10^5$  个/ml 的细胞悬液 2 ml, 继续培养 24 h 后, 建立细胞模型及相关实验。

**1.2.2 细胞分组** 培养板中的细胞分为空白对照组、屋尘螨组、屋尘螨 +Zopol 组和 Zopol 组, 每组分别置于 12 个培养孔中培养。选择既不影响细胞活性, 也有显著抑制效应的浓度, 屋尘螨 +Zopol 组以 50  $\mu$ mol/L 的浓度加入 Zopol, 并加入屋尘螨共同培养 24 h; Zopol 组以 50  $\mu$ mol/L 的浓度加入 Zopol, 但不加入屋尘螨; 空白对照组不加入刺激物, 培养 24 h。屋尘螨组加入屋尘螨刺激, 培养 24 h。

**1.2.3 提取核蛋白** 收集细胞, 弃掉培养液, 以预冷的磷酸盐缓冲溶液洗涤 2 遍; 用移液枪吸去上清液; 每毫升 Buffer A 中加入 5  $\mu$ l 100 mmol/L PMSF、1  $\mu$ l 蛋白酶抑制剂、1  $\mu$ l 二硫苏糖醇, 根据细胞压积, 按体积比行细胞压积: Buffer A 为 1.0 : 1.5, 加入上述准备好的预冷的 150  $\mu$ l Buffer A, 以最大转速进行涡旋剧烈振荡 15 s, 并置于冰上 10 min; 加入 12.5  $\mu$ l Buffer B, 快速震荡混匀, 放置冰上 1 min 后, 于 4℃、16 000 r/min 离心 30 s。收集上清至新的离心管。于每毫升 Buffer C 中加入 1  $\mu$ l 蛋白酶抑制剂、5  $\mu$ l 100 mmol/L PMSF、1  $\mu$ l 二硫苏糖醇, 在离心沉淀物中加入上述准备好的预冷的 100  $\mu$ l Buffer C, 以最大转速进行涡旋剧烈振荡 15 s, 并置于冰上 30 min, 每间隔 10 min 进行涡旋剧烈振荡 15 s; 4℃、16 000 r/min 离心 10 min, 把上清转入预冷的离心管; 以考马斯亮蓝 G-250 染料, 进行蛋白浓度测定, 并保存于 -80℃, 应避免反复冻融。

**1.2.4 Western blotting** 取出聚丙烯酰胺凝胶电泳, 装入电泳槽, 再加入电泳缓冲液; 将蛋白样品与 5  $\times$  十二烷基磺酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶加样缓冲液相混合, 再按照上样顺序进行点样, 使样本浓度及体积保持一致; 对应正负极盖上盖子, 红对红, 黑对黑, 将电压调整至 80 V, 进行电泳; 气泡出现指示电泳开始, 待蛋白样品电泳至下层分离胶时暂停电泳, 将电压调至 120 V 继续电泳; 等溴酚蓝电泳到分离胶底部时, 停止电泳。将裁剪掉右上角的聚偏二氟乙烯膜 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 泡入甲醇中待用; 在容器中倒入预冷的转膜缓冲液, 将转膜夹和海绵完全浸入转膜缓冲液中, 并将滤纸和用甲醇活化的 PVDF

膜一起放入转膜液中 10 min；取出电泳完的凝胶玻璃板，切割目的蛋白所在区域凝胶；将目的蛋白凝胶置于滤纸上，并用转膜液润湿，将 PVDF 膜置于凝胶之上，赶出气泡，盖上滤纸，防止引入气泡；合上转膜夹，将转膜夹对应正负极放入转膜槽，电极方向为膜正胶负，使夹的黑面对着槽的黑面，且夹的白面对着槽的红面；放入冰盒，灌满转膜液，对应正负极盖上盖子，于 200 mA 进行转膜 60 min。在室温下将 PVDF 膜正面朝上放入含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭液，摇床上封闭孵育 1 h；把一抗（兔抗小鼠 NF- $\kappa$ B/p65 多克隆抗体，兔抗小鼠 Histone H3 抗体）以含 0.5% 脱脂奶粉的 TBST 抗体稀释液按 1 : 1 000 稀释；取出膜并放于已经加好一抗的小塑料袋中；室温下把膜置于摇床上一抗孵育 1 h；取出膜，TBST 溶液中洗涤，每次 10 min，重复漂洗 3 次。用抗体稀释液以 1 : 6 000 稀释二抗（辣根过氧化物酶标记羊抗兔免疫球蛋白 G），把膜移到已经加好二抗溶液的小塑料袋中，于室温、摇床上二抗孵育 1 h；取出膜并用 TBST 溶液洗涤 3 次，每次 10 min。经过显影、定影，将图像输入电脑，应用图像分析软件对 Western blotting 检测结果进行分析，以 Histone H3 蛋白作为对照，各组中 NF- $\kappa$ B/p65 蛋白的面积灰度值与 Histone H3 蛋白的比值即表达强度。

**1.2.5 提取细胞总 RNA** 吸去各 6 孔板中的细胞培养液，然后在每孔中加入 1 ml Trizol，室温放置 5 min，使其充分裂解，收集至去 RNA 酶的 1.5 ml EP 管中；12 000 r/min 离心 5 min，弃去沉淀；加入氯仿 0.2 ml，震荡 15 s，静置于室温 15 min；4℃、12 000 r/min 离心 15 min；将上层水相转至另一 EP 管中，加入异丙醇 0.5 ml，颠倒混匀，室温下静置 10 min；于 4℃、12 000 r/min 离心 10 min，弃上清，RNA 沉淀沉于管底；加入 75% 乙醇 1 ml（用 0.1% DEPC 水配置），震荡混匀；4℃、8 000 r/min 离心 5 min，弃上清，于室温下自然风干 RNA 沉淀 5 ~ 10 min，不要让 RNA 过度干燥；加 DEPC 水 40  $\mu$ l，置 60℃ 水浴箱 5 min，使 RNA 溶解。在 Nandrop 分光光度计上测定 RNA 浓度和纯度。

**1.2.6 逆转录** 将 RNA 模板、引物、dNTPmix、RNA 酶抑制剂、M-MLV 逆转录酶、RT Buffer 及 RNase-Free Water 溶解并置于冰上备用。根据以下配比配制反应体系：dNTPmix 4  $\mu$ l、Primer 2  $\mu$ l、RNA 模板 2  $\mu$ g、5  $\times$  RT Buffer 4  $\mu$ l、RNA 酶抑制剂 2  $\mu$ l、

M-MLV 逆转录酶 1  $\mu$ l 及 RNase-Free Water 补充反应体积至 20  $\mu$ l。涡旋震荡混匀，短暂离心，使管壁上的溶液收集到管底。42℃ 孵育 50 min，72℃ 孵育 5 min，反应结束后，短暂离心，置于冰上冷却，置于 -20℃ 条件下保存。

**1.2.7 实时荧光定量 PCR** PCR 反应体系：2  $\times$  Ultra SYBR Mixture（TaqDNA 聚合酶和 dNTPs）10  $\mu$ l，正向引物（10  $\mu$ mol/L）0.4  $\mu$ l，反向引物（10  $\mu$ mol/L）0.4  $\mu$ l，DNA 模板 0.8  $\mu$ l，RNase-Free Water 8.4  $\mu$ l，总体积 20  $\mu$ l。反应条件：95℃ 预变性 10 min，95℃ 变性 15 s，60℃ 退火 1 min，后 2 步重复 40 个循环；熔解曲线分析程序：95℃ 15 s，61℃ 55 s，95℃ 15 s。NF- $\kappa$ B/p65 正向引物：5'-ATGTGGAGATCATTGAGCAGC-3'，反向引物：5'-CCTGGTCCTGTGTAGCCATT-3'。反应结束后用熔解曲线分析 PCR 产物的特异性，排除引物二聚体的存在。将目的基因 Ct 值用 GAPDH 的 Ct 值标准化，用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  表示基因表达的相对量。 $\Delta\Delta Ct = (Ct_{目的基因} - Ct_{内参基因})_{实验组} - (Ct_{目的基因} - Ct_{内参基因})_{对照组}$ 。为进一步观察产物的表达情况，将 PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳。

**1.2.8 酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）** 以 ELISA 检测细胞上清液中 IL-29、IL-6 的浓度。配制好不同浓度 IL-29/IL-6 的标准品，加 50  $\mu$ l 待测的细胞上清液或标准品于酶标板上，每孔加入 50  $\mu$ l 抗 IL-29/IL-6 抗体，使之震荡混匀；酶标板于 37℃ 孵育 2 h；洗涤 4 次；每孔加入 100  $\mu$ l 酶标试剂，于室温孵育 30 min；洗涤 4 次；每孔加入 100  $\mu$ l 底物显色液，于室温下，避光孵育 30 min 后显色；加入 100  $\mu$ l 终止反应液，将反应板置于多功能酶标仪中，测定各孔于 450 nm 波长处的光密度值，并计算其浓度。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件，计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，比较用单因素方差分析，两两比较用 LSD- $t$  检验， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组 NF- $\kappa$ B/p65 mRNA 相对表达量比较

各组 NF- $\kappa$ B/p65 mRNA 相对表达量比较，经方

差分析, 差异有统计学意义 ( $F=160.580, P=0.000$ ); 屋尘螨 +Zopol 组低于屋尘螨组 ( $P<0.05$ ), 但高于空白对照组 ( $P<0.05$ ), Zopol 组与空白对照组 NF- $\kappa$  B/p65 mRNA 相对表达量比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1 和图 1。

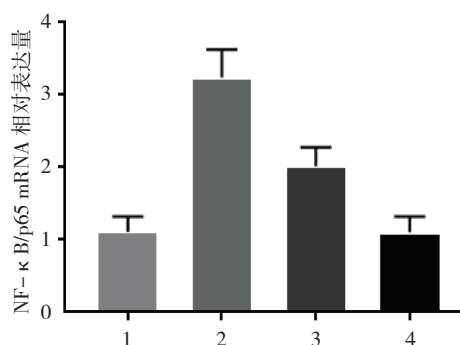
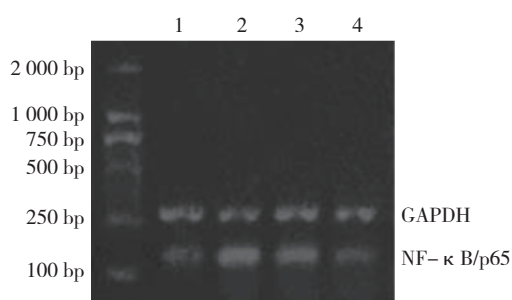
### 2.2 各组 NF- $\kappa$ B/p65 蛋白相对表达量比较

各组 NF- $\kappa$  B/p65 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F=229.181, P=0.000$ ); 屋尘螨 +Zopol 组低于屋尘螨组 ( $P<0.05$ ), 但高于空白对照组 ( $P<0.05$ ), Zopol 组与空白对照组 NF- $\kappa$  B/p65

蛋白相对表达量比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1 和图 2。

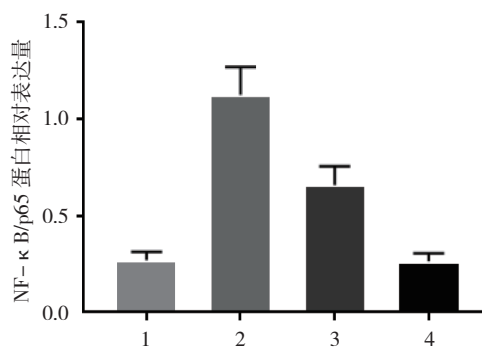
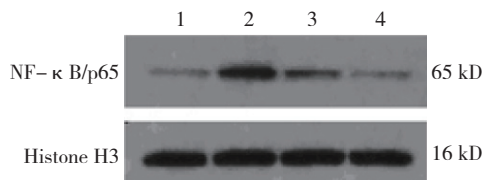
表 1 各组细胞 NF- $\kappa$  B/p65 相对表达量比较 ( $n=12, \bar{x} \pm s$ )

组别	NF- $\kappa$ B/p65 mRNA	NF- $\kappa$ B/p65 蛋白
空白对照组	1.110 $\pm$ 0.211	0.271 $\pm$ 0.043
屋尘螨组	3.243 $\pm$ 0.382	1.125 $\pm$ 0.145
屋尘螨 +Zopol 组	2.016 $\pm$ 0.258	0.658 $\pm$ 0.098
Zopol 组	1.105 $\pm$ 0.218	0.265 $\pm$ 0.042



1: 空白对照组; 2: 屋尘螨组; 3: 屋尘螨 +Zopol 组; 4: Zopol 组

图 1 各组细胞 NF- $\kappa$  B/p65 mRNA 相对表达量比较



1: 空白对照组; 2: 屋尘螨组; 3: 屋尘螨 +Zopol 组; 4: Zopol 组

图 2 各组细胞 NF- $\kappa$  B/p65 核蛋白相对表达量比较

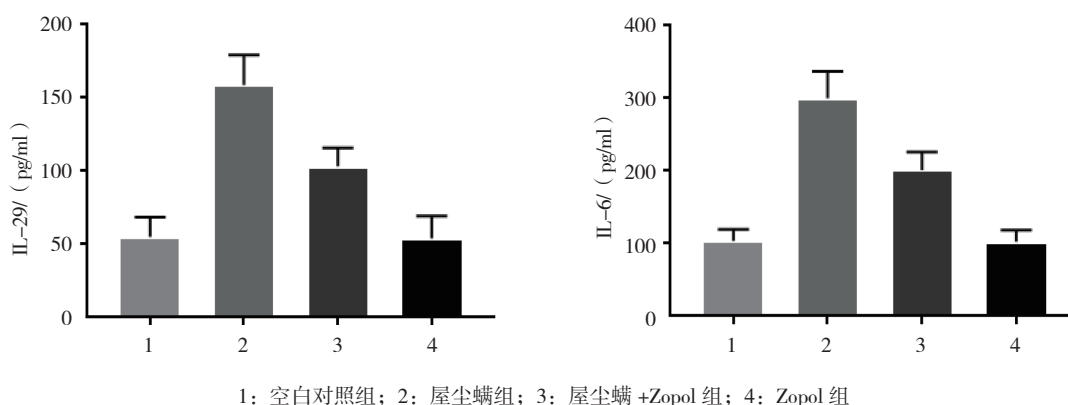
### 2.3 各组 IL-6、IL-29 蛋白水平比较

各组细胞上清液的 IL-6、IL-29 蛋白水平的比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F=169.729$  和  $118.681$ , 均  $P=0.000$ ); 屋尘螨 +Zopol 组低于屋尘螨组 ( $P<0.05$ ), 但高于空白对照组 ( $P<0.05$ ), Zopol 组与空白对照组 IL-6 蛋白水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 2 和图 3。

表 2 各组 IL-6、IL-29 蛋白水平比较 ( $n=12, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6	IL-29
空白对照组	103.916 $\pm$ 15.859	55.083 $\pm$ 13.534
屋尘螨组	300.000 $\pm$ 37.033	158.833 $\pm$ 20.630
屋尘螨 +Zopol 组	201.000 $\pm$ 25.193	103.475 $\pm$ 12.409
Zopol 组	102.791 $\pm$ 15.664	54.166 $\pm$ 15.278





1: 空白对照组; 2: 屋尘螨组; 3: 屋尘螨+Zopol组; 4: Zopol组  
图3 各组细胞上清液 IL-6、IL-29 蛋白水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

### 3 讨论

有研究发现 ARI 可抑制细胞因子、生长因子、高血糖、LPS 诱导的细胞毒信号及炎症标志物的表达<sup>[3-4]</sup>。ARI 可抑制某些过敏原诱导的小鼠哮喘模型的气道炎症, 进一步肯定了 ARI 的抗炎作用。AR 基因敲除的大鼠可耐受变应原, 在很大程度上减轻了变应原诱导的肺部炎症改变<sup>[5]</sup>。丙烯醛是一种重要的内源性脂质过氧化产物。有研究结果表明, ARI 可以抑制丙烯醛诱导的肺泡上皮细胞的细胞毒性<sup>[6]</sup>。

有研究发现, ARI 可阻止心瓣膜术后再狭窄、糖尿病并发症及动物模型动脉硬化的发生<sup>[7-8]</sup>。还有研究显示, ARI 通过防止 DOX 诱导的内皮细胞毒性和功能障碍, 避免了与葱环类化疗相关的心脏毒性<sup>[9]</sup>。AR 还参与多种炎症疾病的病理过程, 因此 ARI 也可能作为抗炎药物而得到发展。

过去的研究显示, 在某些动物和细胞模型中, ARI 可以调控 NF- $\kappa$ B 介导的炎症信号; 并观察到 AR 药物抑制剂或基因敲除, 防止了小气道上皮细胞的凋亡及活性氧的增殖、炎症标志物的分泌、NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[10]</sup>。有研究提示依赖 ARI 的 NF- $\kappa$ B 的失活, 减少了一些炎症基因的转录和表达<sup>[11]</sup>。AR 可以介导过敏原诱导的气道重塑。AR 抑制剂非达司他可以通过抑制 TGF $\beta$ 1 诱导的 Smad 非依赖性和 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  依赖性途径, 而阻断这个气道重塑过程<sup>[12]</sup>。

本实验结果显示, 屋尘螨+Zopol 组经屋尘螨及 ARI 唑泊司他共同作用 24 h 后, 人支气管上皮细胞的 NF- $\kappa$ B/p65 mRNA 水平、NF- $\kappa$ B/p65 蛋白水平、IL-6 及 IL-29 蛋白水平均低于屋尘螨组。ARI 唑泊司他可降低人支气管上皮细胞 NF- $\kappa$ B/p65 的表达, 并可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 介导的炎症信号通路, 而减少

炎症因子 IL-6 和 IL-29 的表达。

有研究显示, ARI 明显地减轻了气道高反应性、免疫球蛋白 E 的水平, 嗜酸性细胞的浸润, 以及气道 Th2 细胞因子的释放<sup>[13-14]</sup>, 另外, 也有实验显示, 经卵清蛋白刺激的小鼠, 其气道炎症细胞的迁移及炎症细胞因子、趋化因子、杯状细胞化生、胶原沉积及气道高反应性可以被 ARI 抑制, 提示 ARI 可能提供一个新的治疗途径应对哮喘这类气道炎症疾病。ARI 非达司他处理的小鼠, 接触过敏原后如鼻划痕, 肥大细胞脱颗粒, 在鼻通道释放类胰蛋白酶等的早期反应, 与对照组比较, 明显减弱, 且后期反应如炎症细胞浸润、Th2 型细胞因子的释放、鼻上皮重塑等均明显减弱, 提示了 ARI 对过敏性鼻炎的疗效<sup>[15]</sup>。

综上所述, 唑泊司他调控了屋尘螨诱导的 NF- $\kappa$ B 介导的炎症信号, 明显地抑制了气道上皮 NF- $\kappa$ B 的表达及其下游炎症因子的表达, 深入研究 ARI, 可能为屋尘螨引起的气道炎症的治疗提供新的方向。

#### 参 考 文 献:

- [1] SONG X M, YU Q, DONG X, et al. Aldose reductase inhibitors attenuate  $\beta$ -amyloid-induced TNF- $\alpha$  production in microglia via ROS-PKC-mediated NF- $\kappa$ B and MAPK pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 50(9): 30-37.
- [2] SINGH M, KAPOOR A, MCCracken J, et al. Aldose reductase (AKR1B) deficiency promotes phagocytosis in bone marrow derived mouse macrophages[J]. Chem Biol Interact, 2017, 265(1): 16-23.
- [3] PAL P, SONOWAL H, SHUKLA K, et al. Aldose reductase mediates NLRP3 inflammasome-initiated innate immune response in hyperglycemia-induced Thp1 Monocytes and male mice[J]. Endocrinology, 2017, 158(10): 3661-3675.
- [4] CHANG K C, SHIEH B, PETRASH B, et al. Role of aldose reductase in diabetes-induced retinal microglia activation[J]. Chem

- Biol Interact, 2019, 23(1): 46-52.
- [5] YADAV U, AGUILERA A L, BOLDOQH I, et al. Aldose reductase deficiency in mice protects from ragweed pollen extract (RWE)-induced allergic asthma[J]. *Respir Res*, 2011, 11(3): 125-145.
- [6] UMESH C Y, RAMANA K, SRIVASTAVA S, et al. Aldose reductase regulates acrolein-induced cytotoxicity in human small airway epithelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65(12): 15-25.
- [7] HUANG Q, LIU Q, QUYANG D, et al. Sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in fighting against diabetic complications[J]. *Med Chem*, 2019, 15(1): 3-7.
- [8] LI X, LIU W, HUANG X, et al. Interaction of AR and iNOS in lens epithelial cell: A new pathogenesis and potential therapeutic targets of diabetic cataract[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 615(1): 44-52.
- [9] SONOWAL H, PAL P, SHUKLA K, et al. Aldose reductase inhibitor, fidarestat prevents doxorubicin-induced endothelial cell death and dysfunction[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 150(4): 181-190.
- [10] YADAV U, RAMANA K, SRIVASTAVA S, et al. Aldose reductase inhibition suppresses airway inflammation[J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 191(3): 339-345.
- [11] ZENG K W, LI J, DONG X, et al. Anti-neuroinflammatory efficacy of the aldose reductase inhibitor FMHM via phospholipase C/protein kinase C-dependent NF- $\kappa$ B and MAPK pathways[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 273(1): 159-171.
- [12] YADAV U, NAURA A, AGUILERA A L, et al. Aldose reductase inhibition prevents allergic airway remodeling through PI3K/AKT/GSK3b pathway in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): 57-66.
- [13] SRIVASTAVA S, RAMANA K. Aldose reductase inhibition for the treatment of asthma[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2010, 6(1): 1-4.
- [14] XU J, Gao L, YAO H, et al. Characteristics of lower airway inflammatory changes in the minimal persistent inflammation of allergic rhinitis in mice[J]. *J Asthma*, 2017, 26(12): 1-10.
- [15] YADAV U, MISHRA R, AGUILERA A L, et al. Prevention of allergic rhinitis by aldose reductase inhibition in a murine model[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2013, 12(3): 178-186.

(李科 编辑)