

# TUDCA 治疗视网膜色素变性机制的研究进展

袁莉, 刘焰

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 81371068)

作者单位: (200080) 中国上海市, 上海交通大学附属上海市第一人民医院 上海市眼底病重点实验室 上海眼视觉与光医学工程技术研究中心

作者简介: 袁莉, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 刘焰, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. liuyan0623@sina.com.cn

收稿日期: 2018-01-02 修回日期: 2018-07-03

## Mechanism of TUDCA for retinitis pigmentosa

Li Yuan, Yan Liu

**Foundation item:** Natural Science Foundation of China (No. 81371068)

Shanghai General Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, Shanghai 200080, China

**Correspondence to:** Yan Liu. Shanghai General Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, Shanghai 200080, China. liuyan0623@sina.com.cn

Received: 2018-01-02 Accepted: 2018-07-03

## Abstract

• Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) is formed by taurine conjugated of ursodeoxycholic acid (UDCA). It has the role of neurotrophic factor in anti-inflammatory, anti-apoptosis and reducing the activation of microglial cells. These effects may be one of the most critical of all pathological stages of retinitis pigmentosa. Preclinical trials have shown that TUDCA had potential therapeutic value for retinal degeneration disease. This article discusses how TUDCA can slow down the process of retinal degeneration.

• **KEYWORDS:** tauroursodeoxycholic acid; retinitis pigmentosa; apoptosis; oxidative stress; microglial cell activation

**Citation:** Yuan L, Liu Y. Mechanism of TUDCA for retinitis pigmentosa. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(8):1403-1406

## 摘要

牛磺熊去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA) 是由牛磺酸连接熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 形

成, 具有抗炎、抗凋亡、降低胶原细胞激活的作用, 而这些作用皆可能成为延缓视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 病理过程最关键的环节。研究证明, TUDCA 对 RP 有潜在的治疗价值, 本文就 TUDCA 治疗 RP 的机制研究进展进行综述。

**关键词:** 牛磺熊去氧胆酸; 视网膜色素变性; 凋亡; 氧化应激; 胶原激活

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.10

引用: 袁莉, 刘焰. TUDCA 治疗视网膜色素变性机制的研究进展. *国际眼科杂志* 2018;18(8):1403-1406

## 0 引言

视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一种先天性视网膜神经元破坏性疾病, 视网膜功能进行性丧失, 最终全盲, 尚无有效的治疗方法可以使其痊愈, 预后较差, 因此减缓视网膜进行性损伤是缓解 RP 的关键。研究显示, RP 发生过程中存在感光细胞凋亡, 炎症细胞及其胶原原细胞的激活, 而牛磺熊去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA) 有减少细胞凋亡的作用<sup>[1-3]</sup>。近年研究发现, TUDCA 有潜在的治疗 RP 的临床应用价值, 因此关于 TUDCA 治疗 RP 的机制研究逐渐受到关注<sup>[2,4]</sup>。

## 1 视网膜色素变性的概况

RP 是一类基因缺失引起的进行性视网膜视杆细胞和视锥细胞损伤性疾病, 其在西方国家发病率为 1/4000 ~ 1/3500, 我国发病率为 1/3784, 全世界约有 150 万以上患者。从遗传学角度来讲, RP 有多种类型的遗传方式, 如常染色体显性遗传 (30% ~ 40%)、常染色体隐性遗传 (50% ~ 60%)、X 连锁遗传 (5% ~ 15%)。RP 主要症状为夜盲症、逐渐的视野缺损、视敏度下降, 体征包括视网膜血管旁色素沉着 (有的呈骨组织样)、黄斑区蜡白、视网膜血管进行性萎缩。中心视野检查发现视野缩小, 但中心视野在早期保持正常, 至到疾病晚期完全缺失。视网膜电图检查显示视杆细胞和视锥细胞波振幅下降明显, 明暗适应的视网膜电图很大程度上降低或者不存在, 即 a、b 波延迟、低平或消失<sup>[5]</sup>。RP 中期出现可能发生白内障, 晚期可能并发黄斑囊样水肿和黄斑前膜<sup>[1]</sup>。超过 67 个突变基因和 RP 相关, 但感光细胞的病理过程相似。RP 多由 RHO 基因缺失引起, 占常染色体显性遗传病例的 30% ~ 40%, RHO 基因 P23H 的突变是常染色体显性遗传最常见的病例<sup>[6]</sup>, 在美国占常染色体显性遗传的 12%<sup>[7]</sup>。RHO 基因缺失在视杆细胞内引起内质网中视紫红质蛋白错误折叠<sup>[8]</sup>, 视杆细胞逐渐凋亡。视网膜外段细胞主要是视杆细胞, 视网膜感光细胞持续暴露在光中, 是除了脑细胞以外氧耗量最多的细胞, 一旦视杆细胞死亡, 氧消耗大幅度减少, 最终导致大量的氧聚集在视网膜外段, 引起视网膜细胞进行性氧损

伤。通过 RP 动物模型<sup>[9-10]</sup> 研究发现,视杆细胞在疾病早期功能正常,随着疾病的进展,视杆细胞进行性损伤,视网膜神经节细胞亦随之发生损伤<sup>[11-13]</sup>。

## 2 TUDCA 的概况

熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 和 TUDCA 是亚洲黑熊胆汁的主要胆汁酸, TUDCA 是由牛磺酸结合 UDCA, 通过肠道菌群二次加工的产物。UDCA 也被称为熊脱氧胆酸制剂, 已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗原发性胆汁性肝硬化。研究发现, TUDCA 在动脉粥样硬化、糖尿病、肾脏疾病、原发性胆管炎等炎性代谢性疾病中发挥抗炎作用; 在肌萎缩侧索硬化<sup>[14]</sup>、阿尔茨海默症<sup>[15]</sup>、帕金森病<sup>[16]</sup>、亨廷顿病<sup>[17]</sup>、神经性听力障碍<sup>[18]</sup> 等神经损伤性疾病中发挥抗凋亡特性; 在急性神经炎性疾病<sup>[17]</sup>、阿尔茨海默症<sup>[19]</sup>、视网膜色素变性、神经性疼痛<sup>[20]</sup> 等神经炎性疾病中发挥抑制胶原激活的特性; 在视网膜色素变性、光损伤<sup>[21]</sup>、视网膜脱离<sup>[22]</sup>、年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD)<sup>[23]</sup>、糖尿病性视网膜病变<sup>[24]</sup> 等视网膜疾病治疗中发挥神经保护作用。

## 3 TUDCA 的特性

TUDCA 具有抗氧化<sup>[25]</sup>、抗凋亡<sup>[26]</sup>、抗炎<sup>[27]</sup>、降低胶原细胞活性<sup>[2]</sup> 等特性。

**3.1 TUDCA 抗凋亡特性** TUDCA 是熊胆酸的主要成分之一, 在神经变性疾病中表现出明显的抗凋亡特性, 尤其在视网膜疾病中。研究证实, TUDCA 系统性治疗可以减缓 RP 模型和光损伤小鼠模型的视网膜损伤<sup>[25, 28-30]</sup>。TUDCA 可通过调节不同的促凋亡通路调节细胞凋亡<sup>[31-32]</sup>。研究发现, rd1、Bbs1、rd16、rd10 小鼠和 P23H 大鼠视网膜变性模型经 TUDCA 治疗后可以更好地维持视觉功能, 减缓外核层变薄, 视网膜光感受器外段相对完好, 感光细胞线粒体的细胞色素 C 氧化亚基 IV 增加, 可以提高感光细胞生理活性, 显示出更高的 a 波和 b 波振幅, 降低感光细胞凋亡, 并维持视网膜细胞间的突触连接<sup>[33]</sup>。

TUDCA 通过降低 p53、p21 和氧化应激水平降低细胞凋亡。细胞凋亡与细胞中  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid-beta, A $\beta$ ) 积累引起的神经毒性 (如阿尔茨海默症<sup>[15]</sup>) 有关。在大鼠原代神经元和星形胶质细胞中, TUDCA 通过抑制 A $\beta$  诱导的线粒体通透性改变和细胞色素 C 释放稳定线粒体膜, 从而抑制 Bax 的转移和线粒体外膜通透性 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)<sup>[34]</sup>。

**3.2 TUDCA 抗炎特性** 除抗凋亡特性外, TUDCA 也显示出明显的抗炎、抗氧化作用及分子伴侣的活性。TUDCA 可以抑制激光诱导的大鼠脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成, 减少 CNV 的数量和范围, 该过程可能与 TUDCA 的抗炎特性, 特别是可减少视网膜血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的水平有关<sup>[35]</sup>。TUDCA 通过减轻氧化应激反应和抑制 Caspase-3 和 Caspase-9 活性从而可以阻止大鼠视网膜脱离后感光细胞的进一步破坏, 阻止外核层厚度持续变薄<sup>[22]</sup>。此外, TUDCA 通过抑制线粒体-核相关迁移凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 从线粒体释放抑制高糖诱导的视网膜神经元死亡<sup>[24]</sup>。采用 TUDCA 对 Leber 小鼠模型进行系统性治疗, 可减少内质网应激反应, 抑制视网膜视锥细胞凋亡, 减少细胞损伤<sup>[36]</sup>。TUDCA 作

为分子伴侣能够抑制由于错误折叠蛋白 (UPR) 失代偿引起的内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激。此外, TUDCA 可通过激活转录因子 6 提高蛋白折叠能力<sup>[37-38]</sup>, 通过抑制磷酸化抑制因子 2a (eIF2a) 激活蛋白激酶样内质网激酶 (P-ERK)。

**3.3 TUDCA 降低胶原细胞活性** 视网膜胶原细胞在视网膜微环境中起到监视作用, 它们之间的平衡在神经元存活过程中发挥关键作用<sup>[2]</sup>。胶原的激活与严重神经系统疾病相关, 如阿尔茨海默症、帕金森病<sup>[39]</sup>、肌萎缩侧索硬化<sup>[14]</sup>、多发性硬化<sup>[40]</sup> 等, 但胶原激活究竟是神经损伤的原因还是结果尚不清楚。研究证实, 青光眼<sup>[24, 41]</sup>、ARMD<sup>[35]</sup>、光损伤和 RP<sup>[2, 4, 36]</sup> 等眼科疾病均有视网膜胶原细胞数量改变、胶原细胞激活及其分布改变的发生。P23H 大鼠视网膜节细胞层、内丛状层和外丛状层胶原细胞数目增加, 大量胶原细胞出现在视网膜下区域, 而经 TUDCA 系统性治疗的 P23H 大鼠, 胶原细胞数目及激活数目均减少, 胶原细胞主要分布在视网膜内核层、节细胞层和内丛状层, 外丛状层极少, 视网膜下区域无, 上述表现和正常大鼠视网膜相似。在 rd10 RP 模型小鼠视网膜中发现有高水平的促炎细胞因子、趋化因子和早期胶原激活<sup>[3]</sup>, 胶原激活后巨噬细胞数量增加<sup>[40]</sup>。TUDCA 应用于神经炎性的实验模型后, 胶原激活减少。此外, TUDCA 可以减少体外胶原细胞的迁移和胶原细胞迁移所表达的化学诱导物, TUDCA 对视网膜胶原细胞的影响可能通过干扰胶原细胞的呼吸代谢这一关键步骤影响胶原细胞的迁移等行为<sup>[24]</sup>。

## 4 TUDCA 治疗视网膜色素变性的机制研究

RP 发生发展过程中, 不同的基因突变将引起不同凋亡和抗凋亡通路的激活。TUDCA 可通过两个主要的途径减少细胞凋亡, 即减少线粒体凋亡和降低细胞内质网应激反应, 从而减少视网膜细胞的损伤, 保护视网膜功能 (图 1)。

正常情况下, 视网膜外端椭圆形感光细胞存在高密度的线粒体<sup>[42]</sup>, 为光传导提供能量, 维持钙离子的动态平衡<sup>[43]</sup>。研究证实, 感光细胞外段的膜进行有氧代谢为突触囊泡提供能量<sup>[44]</sup>, 通过线粒体所在的视杆细胞的杆球和视锥细胞的蒂<sup>[33]</sup> 调节感光细胞突触前末梢的钙离子水平, 线粒体功能失代偿可造成能量缺失, 导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平增加和细胞内钙离子失代偿<sup>[45-46]</sup>。线粒体在凋亡过程中起到重要作用, 线粒体有丰富的促凋亡蛋白, Bcl-2 是感光细胞凋亡过程中最重要的蛋白家族, RHO 基因缺失的 RP 动物模型 Bcl-XL/Bax 下降, 证实线粒体在细胞凋亡过程中具有重要意义。TUDCA 通过阻止线粒体外膜孔的形成和调节线粒体通透性转换复合体 (mitochondrial permeability transition pore complex) 保持线粒体膜的完整性, 最终阻止细胞凋亡。在 P23H 大鼠中, mTOR/AKT 和自噬信号通路激活, Bcl-2 家族蛋白的表达改变, 通过促进钙依赖蛋白和 Caspase-12 的激活引起 Ca<sup>2+</sup> 的变化, ROS 的积累可能也诱导线粒体和溶酶体膜通透性发生改变, 释放促凋亡蛋白。

视网膜外端感光细胞内含有内质网, 内质网合成的分子伴侣蛋白及其正确折叠有助于保持内质网结构和功能稳定, 从而保证细胞功能的稳定。P23H 大鼠视网膜由于

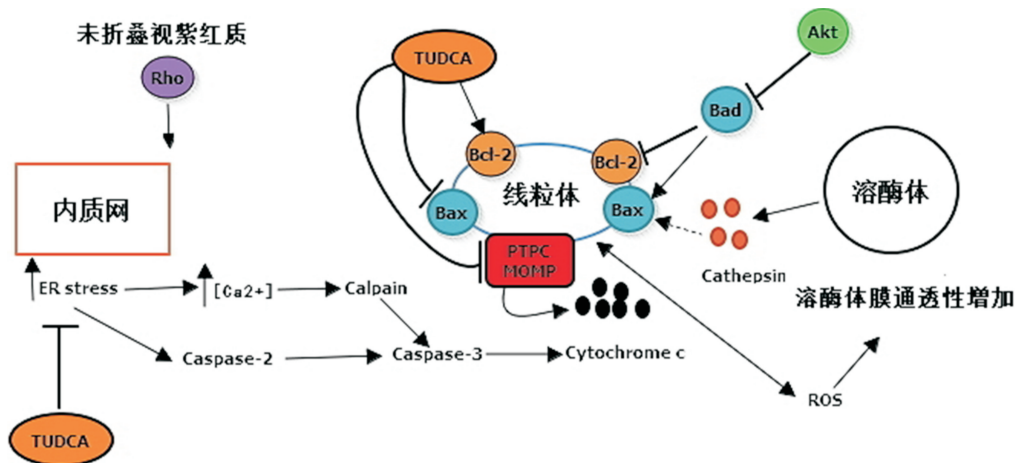


图1 TUDCA作用机制。

内质网应激失代偿引起视杆细胞死亡。内质网应激在 RP 中扮演重要作用,内质网应激反应主要表现为未折叠蛋白的聚集和细胞外 Ca<sup>2+</sup> 活性增加,可激活未折叠蛋白反应、内质网反应失代偿以及由 Caspase-12 介导的凋亡信号通路。内质网应激诱导 Ca<sup>2+</sup> 水平增加,随后上调 Caspase-12,反过来激活 Caspase-3,随着 Caspase-12 的激活、内质网应激的发生,细胞外 Ca<sup>2+</sup> 的释放可激活 Ca<sup>2+</sup> 依赖半胱氨酸蛋白酶(钙依赖蛋白酶),Caspase-12 和其它促凋亡蛋白引起细胞凋亡信号级联反应,最终导致细胞死亡。视网膜疾病多与 Caspase 依赖的凋亡通路相关,钙依赖蛋白酶激活是 RP 发生过程中最重要的 Caspase 依赖凋亡通路之一。UDCA 和 TUDCA 可通过干预线粒体上游通路,抑制氧化应激产物产生,降低内质网应激反应,稳定未折叠蛋白反应及 Caspases 的活性发挥抗凋亡作用。TUDCA 通过调节细胞内 Ca<sup>2+</sup> 水平<sup>[47]</sup>,抑制钙依赖蛋白和 Caspase-12 的激活,使细胞免受内质网应激损伤<sup>[37,48]</sup>,降低一氧化氮(NO)水平,下调 ICAM-1、一氧化氮合酶(NOS)、NF- $\kappa$ B p65 和 VEGF 水平<sup>[49]</sup>。

## 5 总结

综上所述,RP 发生及发展过程中伴随着氧化应激和凋亡通路的激活。TUDCA 具有抑制促凋亡通路、抑制胶原细胞激活、提高细胞活性因子的作用,因此 TUDCA 可以作为 RP 理想的治疗药物,延迟感光细胞的损伤,减缓内层视网膜细胞的损伤。

## 参考文献

- 1 Campochiaro PA, Mir TA. The mechanism of cone cell death in Retinitis Pigmentosa. *Prog Retin Eye Res* 2018;62:24-37
- 2 Noailles A, Fernandez-Sanchez L, Lax P, et al. Microglia activation in a model of retinal degeneration and TUDCA neuroprotective effects. *J Neuroinflammation* 2014;11:186
- 3 Peng B, Xiao J, Wang K, et al. Suppression of microglial activation is neuroprotective in a mouse model of human retinitis pigmentosa. *J Neurosci* 2014;34(24):8139-8150
- 4 Lawson EC, Bhatia SK, Han MK, et al. Tauroursodeoxycholic Acid Protects Retinal Function and Structure in rd1 Mice. *Adv Exp Med Biol* 2016;854:431-436
- 5 Kuniyoshi K, Sakuramoto H, Yoshitake K, et al. Reduced rod electroretinograms in carrier parents of two Japanese siblings with autosomal recessive retinitis pigmentosa associated with PDE6B gene mutations. *Doc Ophthalmol* 2015;131(1):71-79

- 6 Dryja TP, McGee TL, Reichel E, et al. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 1990;343(6256):364-366
- 7 Dryja TP, McEvoy JA, McGee TL, et al. Novel rhodopsin mutations Gly114Val and Gln184Pro in dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(10):3124-3127
- 8 Kaushal SH, Khorana G. Structure and function in rhodopsin. 7. Point mutations associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Biochemistry* 1994;33(20):6121-6128
- 9 Machida S, Kondo M, Jamison JA, et al. P23H rhodopsin transgenic rat: correlation of retinal function with histopathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(10):3200-3209
- 10 Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Ocular findings in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa and a rhodopsin gene defect (Pro-23-His). *Arch Ophthalmol* 1991;109(1):92-101
- 11 Garcia - Ayuso D, Salinas - Navarro M, Agudo M, et al. Retinal ganglion cell numbers and delayed retinal ganglion cell death in the P23H rat retina. *Exp Eye Res* 2010;91(6):800-810
- 12 Kolomiets B, Dubus E, Simonutti M, et al. Late histological and functional changes in the P23H rat retina after photoreceptor loss. *Neurobiol Dis* 2010;38(1):47-58
- 13 Esquivia G, Lax P, Cuenca N. Impairment of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells associated with late stages of retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(7):4605-4618
- 14 Elia AE, Lalli S, Monsurro MR, et al. Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2016;23(1):45-52
- 15 Sola S, Castro RE, Laires PA, et al. Tauroursodeoxycholic acid prevents amyloid - beta peptide - induced neuronal death via a phosphatidylinositol 3 - kinase - dependent signaling pathway. *Mol Med* 2003;9(9-12):226-234
- 16 Ackerman HD, Gerhard GS. Bile Acids in Neurodegenerative Disorders. *Front Aging Neurosci* 2016;8:263-276
- 17 Velusamy T, Panneerselvam AS, Purushottam M, et al. Protective Effect of Antioxidants on Neuronal Dysfunction and Plasticity in Huntington's Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:3279061
- 18 Hu J, Xu M, Yuan J, et al. Tauroursodeoxycholic acid prevents hearing loss and hair cell death in Cdh23(erl/erl) mice. *Neuroscience* 2016;316:311-320
- 19 Nunes AF, Amaral JD, Lo AC, et al. TUDCA, a bile acid, attenuates amyloid precursor protein processing and amyloid - beta deposition in APP/PS1 mice. *Mol Neurobiol* 2012;45(3):440-454

- 20 Leong ML, Gu M, Speltz-Paiz R, *et al.* Neuronal loss in the rostral ventromedial medulla in a rat model of neuropathic pain. *J Neurosci* 2011;31(47):17028-17039
- 21 Xia H, Nan Y, Huang X, *et al.* Effects of Tauroursodeoxycholic Acid and Alpha-Lipoic-Acid on the Visual Response Properties of Cat Retinal Ganglion Cells: An *In Vitro* Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6638-6645
- 22 Mantopoulos D, Murakami Y, Comander J, *et al.* Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) Protects Photoreceptors from Cell Death after Experimental Retinal Detachment. *PLoS One* 2011;6(9):e24245
- 23 Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol* 2011;194(1):7-15
- 24 Gaspar JM, Martins A, Cruz R, *et al.* Tauroursodeoxycholic acid protects retinal neural cells from cell death induced by prolonged exposure to elevated glucose. *Neuroscience* 2013;253(1):380-388
- 25 Oveson BC, Iwase T, Hackett SF, *et al.* Constituents of bile, bilirubin and TUDCA, protect against oxidative stress - induced retinal degeneration. *J Neurochem* 2011;116(1):144-153
- 26 Gomez - Vicente V, Lax P, Fernandez - Sanchez L, *et al.* Neuroprotective Effect of Tauroursodeoxycholic Acid on N-Methyl-D-Aspartate-Induced Retinal Ganglion Cell Degeneration. *PLoS One* 2015;10(9):e0137826
- 27 Zhong Y, Li J, Chen Y, *et al.* Activation of endoplasmic reticulum stress by hyperglycemia is essential for Muller cell-derived inflammatory cytokine production in diabetes. *Diabetes* 2012;61(2):492-504
- 28 Phillips MJ, Walker TA, Choi HY, *et al.* Tauroursodeoxycholic acid preservation of photoreceptor structure and function in the rd10 mouse through postnatal day 30. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(5):2148-2155
- 29 Boatright JH, Nickerson JM, Moring AG, *et al.* Bile acids in treatment of ocular disease. *J Ocul Biol Dis Infor* 2009;2(3):149-159
- 30 Drack AV, Dumitrescu AV, Bhattarai S, *et al.* TUDCA slows retinal degeneration in two different mouse models of retinitis pigmentosa and prevents obesity in Bardet - Biedl syndrome type 1 mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):100-106
- 31 Ramalho RM, Viana RJ, Low WC, *et al.* Bile acids and apoptosis modulation; an emerging role in experimental Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2008;14(2):54-62
- 32 Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM, *et al.* Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 2009;50(9):1721-1734
- 33 Johnson JE Jr, Perkins GA, Giddabasappa A, *et al.* Spatiotemporal regulation of ATP and Ca<sup>2+</sup> dynamics in vertebrate rod and cone ribbon synapses. *Mol Vis* 2007;13:887-919
- 34 Rodrigues CM, Sola S, Sharpe JC, *et al.* Tauroursodeoxycholic acid prevents Bax-induced membrane perturbation and cytochrome C release in isolated mitochondria. *Biochemistry* 2003;42(10):3070-3080
- 35 Woo SJ, Kim JH, Yu HG. Ursodeoxycholic acid and tauroursodeoxycholic acid suppress choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(3):223-229
- 36 Zhang T, Baehr W, Fu Y. Chemical chaperone TUDCA preserves cone photoreceptors in a mouse model of Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(7):3349-3356
- 37 Ozcan L, Ergin AS, Lu A, *et al.* Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab* 2009;9(1):35-51
- 38 Malo A, Kruger B, Seyhun E, *et al.* Tauroursodeoxycholic acid reduces endoplasmic reticulum stress, trypsin activation, and acinar cell apoptosis while increasing secretion in rat pancreatic acini. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299(4):G877-886
- 39 Moreira S, Fonseca I, Nunes MJ, *et al.* Nrf2 activation by tauroursodeoxycholic acid in experimental models of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2017;295(1):77-87
- 40 Yang P, de Vos AF, Kijlstra A. Macrophages in the retina of normal Lewis rats and their dynamics after injection of lipopolysaccharide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(1):77-85
- 41 Bosco A, Steele MR, Vetter ML. Early microglia activation in a mouse model of chronic glaucoma. *J Comp Neurol* 2011;519(4):599-620
- 42 Stone J, van Driel D, Valter K, *et al.* The locations of mitochondria in mammalian photoreceptors; relation to retinal vasculature. *Brain Res* 2008;1189(1):58-69
- 43 Szikra T, Krizaj D. Intracellular organelles and calcium homeostasis in rods and cones. *Vis Neurosci* 2007;24(5):733-743
- 44 Panfoli I, Calzia D, Ravera S, *et al.* Extra - mitochondrial aerobic metabolism in retinal rod outer segments; new perspectives in retinopathies. *Med Hypotheses* 2012;78(4):423-427
- 45 Nicholls DG, Johnson - Cadwell L, Vesce S, *et al.* Bioenergetics of mitochondria in cultured neurons and their role in glutamate excitotoxicity. *J Neurosci Res* 2007;85(15):3206-3212
- 46 Yadava N, Nicholls DG. Spare respiratory capacity rather than oxidative stress regulates glutamate excitotoxicity after partial respiratory inhibition of mitochondrial complex I with rotenone. *J Neurosci* 2007;27(27):7310-7317
- 47 Duricka DL, Brown RL, Varnum MD. Defective trafficking of cone photoreceptor CNG channels induces the unfolded protein response and ER-stress-associated cell death. *Biochem J* 2012;441(2):685-696
- 48 Xie Q, Khaoustov VI, Chung CC, *et al.* Effect of tauroursodeoxycholic acid on endoplasmic reticulum stress-induced caspase-12 activation. *Hepatology* 2002;36(3):592-601
- 49 Wang CF, Yuan JR, Qin D, *et al.* Protection of tauroursodeoxycholic acid on high glucose-induced human retinal microvascular endothelial cells dysfunction and streptozotocin-induced diabetic retinopathy rats. *J Ethnopharmacol* 2016;185(1):162-170