

## *In Vivo* Evaluation of Ursolic Acid Protective Effect for Mice with Diabetic Retinopathy

Lijuan CHEN<sup>1</sup>, Chen YANG<sup>1</sup>, Shuangshuang YAN<sup>2</sup>, Longzhou XIAO<sup>3</sup> & Rui ZHANG<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup> *School of Medicine, Hubei Polytechnic University, Huangshi 435003, China*

<sup>2</sup> *Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China*

<sup>3</sup> *The Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, China*

<sup>4</sup> *Department of Radiology, Huangshi Maternity and Children's Health Hospital,  
Affiliated Maternity and Children's Health Hospital of Hubei Polytechnic University,  
Huangshi 435000, China*

**SUMMARY.** This study aimed to investigate the protective effect of ursolic acid for mice with diabetic retinopathy (DR) and the underlying mechanism. Thirty-six mice were randomly divided into normal, model and treatment groups, with 12 mice in each group. The DR model was established in model and treatment groups. Then, the treatment group was treated with ursolic acid for four continuous weeks. At the end of treatment, compared with model group, in treatment group the outer nuclear layer thickness and retinal ganglion cell count significantly increased, the homeostasis model assessment-insulin resistance index and retinal glucose, glucose transporter-1 and glucose transporter-3 contents significantly decreased, the retinal superoxide dismutase and glutathione peroxidase levels significantly increased, the retinal malondialdehyde, tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin  $1\beta$ , intercellular adhesion molecule-1 and P-selectin levels significantly decreased, and the retinal vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 protein expression levels were significantly decreased. In conclusion, ursolic acid has the protective effect on DR in mice. The underlying action mechanisms include its increasing insulin sensitivity, decreasing retinal glucose content, reducing oxidative stress and inflammatory response, and inhibiting angiogenesis in retinal tissue.

**RESUMEN.** Este estudio tuvo como objetivo investigar el efecto protector del ácido ursólico en ratones con retinopatía diabética (RD) y el mecanismo subyacente. Treinta y seis ratones se dividieron aleatoriamente en grupos normales, modelo y de tratamiento, con 12 ratones en cada grupo. El modelo DR se estableció en grupos modelo y de tratamiento. Luego, el grupo de tratamiento fue tratado con ácido ursólico durante cuatro semanas continuas. Al final del tratamiento, en comparación con el grupo modelo, en el grupo de tratamiento el espesor de la capa nuclear externa y el recuento de células ganglionares de la retina aumentaron significativamente, la evaluación del modelo de homeostasis, el índice de resistencia a la insulina y los contenidos de glucosa, transportador de glucosa-1 y transportador de glucosa-3 de la retina significativamente disminuyeron, los niveles de superóxido dismutasa retiniana y glutatión peroxidasa aumentaron significativamente, los niveles de malondialdehído retiniano, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina  $1\beta$ , molécula de adhesión intercelular-1 y P-selectina disminuyeron significativamente, y el factor de crecimiento endotelial vascular retiniano, ciclooxigenasa-2 y Los niveles de expresión de la proteína metaloproteínasa-2 de matriz disminuyeron significativamente. En conclusión, el ácido ursólico tiene un efecto protector sobre la RD en ratones. Los mecanismos de acción subyacentes incluyen el aumento de la sensibilidad a la insulina, la disminución del contenido de glucosa en la retina, la reducción del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, y la inhibición de la angiogénesis en el tejido de la retina.

**KEY WORDS:** angiogenesis, diabetic retinopathy, inflammatory, mice, oxidative stress, ursolic acid.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* zhangrhh@126.com