

芪灯明目胶囊对高血糖大鼠血视网膜屏障影响的研究

张富文,段俊国,赵凌,路雪婧,李强

基金项目:国家科技重大专项-重大新药创制(No. 2009ZX09102-147);国家自然科学基金(No. 81001483)

作者单位:(610075)中国四川省成都市,成都中医药大学眼科实验室

作者简介:张富文,博士,副研究员,研究方向:视神经及视路疾病、视网膜疾病、青光眼。

通讯作者:张富文. zfwen@cdutcm.edu.cn

收稿日期:2013-02-25 修回日期:2013-05-29

Effect of Chinese medicine Qidengmingmu capsule on the STZ induced hyperglycemia rat's blood-retinal barrier

Fu-Wen Zhang, Jun-Guo Duan, Ling Zhao, Xue-Jing Lu, Qiang Li

Foundation items: Major Projects of National Science and Technology on New Drug Creation (No. 2009ZX09102-147); National Natural Science Foundation of China(No. 81001483)

Ophthalmic Laboratory, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Correspondence to: Fu - Wen Zhang. Ophthalmic Laboratory, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. zfwen@cdutcm.edu.cn

Received:2013-02-25 Accepted:2013-05-29

Abstract

• **AIM:** To observe retinal vessel leakage of streptozotocin (STZ) induced diabetic rat, and the effect of traditional Chinese medicine on it.

• **METHODS:** We induced diabetic rat model by peritoneal injection of STZ, after the blood glucose raised, we used Evans blue to trace the leakage of blood-retina barrier (BRB) every month. After blood glucose rose three months later, we treated the Chinese medicine group diabetic rat with Qidengmingmu capsule. There were three groups of different dose, low dose group of 125mg/kg, middle dose group of 250mg/kg, high dose group of 500mg/kg. The control group was treated with calcium dobesilate (200mg/kg). After three months treated by medicine, the leakage of rat blood-retina barrier was evaluated.

• **RESULTS:** The damage of BRB and visual function occurred at two week after the blood glucose rose, and the damage aggravated with the continuing of high diabetic. But after the Chinese medicine treated three months, the rat's retina vessel leakage was reduced.

• **CONCLUSION:** BRB break down and visual acuity damage appears in early phase of STZ diabetic rat and get worse as the hyperglycemia keep on. The Chinese

medicine Qidengmingmu capsule can prevent the vessel leakage by damage of BRB.

• **KEYWORDS:** Qidengmingmu capsule; diabetes; blood-retina barrier; Evans blue

Citation: Zhang FW, Duan JG, Zhao L, et al. Effect of Chinese medicine Qidengmingmu capsule on the STZ induced hyperglycemia rat's blood-retinal barrier. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(6):1077-1080

摘要

目的:观察链脉佐菌素(STZ)诱发糖尿病大鼠在造模后血-视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB)变化情况,并以阳性药为对照研究中药芪灯明目胶囊对STZ诱发糖尿病大鼠的视网膜血管渗漏影响。

方法:采用STZ腹腔注射制作糖尿病大鼠模型,在造模后6mo内各时点(2wk;1,2,3,4,5,6mo)采用伊文思蓝灌注示踪显示血-视网膜的渗漏情况,在造模后3mo开始用中药芪灯明目胶囊(低中高剂量组分别给予125,250,500mg/kg体质量剂量的胶囊内容物灌胃),对照组用安多明胶囊(200mg/kg体质量剂量,相当于10倍成人剂量),灌胃3mo,观察药物对BRB的影响。

结果:STZ糖尿病大鼠在2wk即可出现BRB的损害,并随着高血糖状态的持续而不断加重。对造模3mo STZ糖尿病模型大鼠连续灌胃中药芪灯治疗3mo,结果提示:中药芪灯对STZ糖尿病BRB有保护作用,可明显减少视网膜血管的渗漏。

结论:STZ糖尿病模型大鼠在早期即可出现BRB损害,并随着高血糖的持续而加重,中药芪灯明目胶囊可减少高血糖导致的BRB损害。

关键词:芪灯明目胶囊;糖尿病;血-视网膜屏障;伊文思蓝

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.06.04

引用:张富文,段俊国,赵凌,等.芪灯明目胶囊对高血糖大鼠血视网膜屏障影响的研究.国际眼科杂志2013;13(6):1077-1080

0 引言

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见、严重影响视力且治疗最为棘手的眼部并发症,是致盲的最常见原因之一^[1]。随着社会经济水平的提高、生活模式变化,DM的发病率逐年上升,DM已跃居全世界发病率和死亡率最高的五种疾病之一。2010年在美国65岁以上人口中,有DM患者1090万例,DM发病率高达26.9%^[2];亚洲地区将是DM发病率增长最快的地区^[3],2009年中国流行病学调查显示,在20岁以上的人群中DM及DM前期患发病率已达9.7%^[4]。DR是常见的DM微血管并发症,DR的发病机

制十分复杂。中医对DM和DR的认识较早,DM及眼部并发症基本病机演变为气阴两虚-肝肾亏虚-阴阳两虚的转化特点及瘀、郁、痰三个重要致病因素,中医临床分期大体可分为早、中、晚三期,可分为阴虚燥热、气阴两虚、肝肾阴虚、气滞血瘀、阴阳两虚等证型^[5],现代中药通过RCT临床试验显示了较好的疗效^[6]。中药芪灯明目胶囊是由黄芪、葛根、灯盏花三味中药提取的有效部位组成,经前期的研究表明,对DR的作用是多途径的^[7,8],本研究拟通过中药芪灯明目胶囊对链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的DM大鼠模型血-视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB)通透性的影响,探讨其可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验药物 芪灯明目胶囊内容物:由成都中医药大学药学院制备提供,批号20080401;取葛根、黄芪、灯盏花三味,分别粉碎成粗粉,分别以60%和90%乙醇加热回流提取,浓缩,大孔吸附树脂吸附纯化,或加正丁醇动态萃取纯化,经减压浓缩,减压干燥,粉碎成细粉,得到芪灯明目胶囊的中间体;中间体提取物含总异黄酮以葛根素计算不得低于60%,总皂苷以黄芪甲苷计算不得低于50%,总黄酮以芦丁计算不得低于35%;上述中间体细粉加入羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素、微粉硅胶、硬脂酸镁,混匀,装入胶囊即得本品。安多明胶囊(羟苯磺酸钙, Calcium dobesilate),500mg/粒,贵州省天安制药厂生产,批号:20080101。

1.1.2 实验动物 清洁级SD大鼠160只,由四川省医学科学院实验动物中心提供,合格证书号:SCXK(111)2003-002。雌雄各半,体质量180~220g左右,饲养条件保持在室温18℃~25℃,空气流通,相对湿度55%~70%,自然光线照明,动物自由摄食饮水。饲料为全价鼠颗粒料。实验前驯养1wk,并检查活动无异常者进入实验。

1.1.3 主要试剂和仪器 戊巴比妥钠:上海化学试剂分装厂, Serva进口分装。链脲佐菌素(streptozotocin, STZ),由Sigma公司生产。伊文思蓝(Evans blue, EB),由Sigma(Fluka)公司生产,分装号:30804203。甲酰胺(Formamide),由中国医药集团上海化学试剂公司生产,批号:20080303。紫外分光光度计:北京普析通用仪器责任有限公司生产,型号:TU-1901。冷冻离心机:贺得氏(Heraeus)公司生产,型号:MEGAFUGE 3.5。

1.2 方法

1.2.1 造模方法 将STZ溶于0.1mol/L, pH=4.6的枸橼酸、枸橼酸钠缓冲液中(灭菌),浓度为2%,用时配制。大鼠在造模前禁食8~12h,按50mg/kg的剂量行大鼠左下腹腔注射,共造模145只大鼠。正常对照大鼠15只仅以等量生理盐水腹腔注射。1wk后,造模动物禁食8~12h,尾尖取血,测定血糖,将空腹血糖 ≥ 16.7 mmol/L者纳入糖尿病组。大鼠饲养时间总共为6mo,即造模3mo后开始给药,连续给药3mo。

1.2.2 给药剂量与方法 口服灌胃,造模3mo时开始给药,每日灌胃1次,连续给药3mo,给药期间每周称1次体质量,以调整给药剂量。正常对照组:每天灌胃与芪灯中剂量等容的蒸馏水;阴性对照组:每天灌胃与芪灯中剂量等容的蒸馏水;芪灯低剂量组:每天灌胃中药芪灯混悬液125mg/kg体质量,相当于5倍成人剂量;芪灯中剂量组:每天灌胃中药芪灯混悬液250mg/kg体质量,相当于10倍

成人剂量;芪灯高剂量组:每天灌胃中药芪灯混悬液500mg/kg体质量,相当于20倍成人剂量;安多明组:每天灌胃200mg/kg体质量的安多明混悬液,相当于10倍成人剂量。

1.2.3 血-视网膜屏障损害检测方法 在造模前选取5只大鼠处死进行EB法检测的BRB损害。在造模后2wk;1, 2, 3, 4, 5, 6mo末随机选取5只阴性对照组造模动物进行EB法检测的BRB损害。在对中药治疗组和安多明阳性对照组实验动物在治疗3mo末进行BRB损害的检测。

伊文思蓝法检测BRB:参照文献^[9,10],麻醉大鼠并固定,从右侧大腿内侧作切口,作股静脉穿刺从股静脉注入EB 60mg/kg,成功注射后可见大鼠全身血循环呈蓝色,保持灌2h,处死动物并立即打开胸腔,作左心室穿刺,剪开右心耳。以生理盐水作左心室内灌注,直到右心耳流出的液体变为清亮的为止,以去除血管存留的血液和EB。立即剥取大鼠双眼眼球,在体式解剖显微镜下去除眼球表面筋膜,从角巩膜缘剪开眼球并去除眼前节,取出玻璃体并剥取完整视网膜,快速真空干燥后将视网膜称重放入离心管并加入甲酰胺0.3mL轻轻振动混匀,放入37℃的水浴中孵育12h,15000r/min高速冷冻离心后取上清液0.2mL作分光光度检查。

使用紫外分光光度法测定EB,首先配制要检测的溶液的EB浓度范围的标准溶液,用分光光度计进行标准溶液的全程光谱扫描,可以找到EB在甲酰胺中最大吸收波长623.00nm(图1)。用紫外分光光度计的623.00nm波长对配好的已知浓度的标准溶液进行扫描,可以测定出标准溶液的吸收光度A值,用得到吸收光度和浓度作直线拟合,得到伊文思浓度和A值的直线回归方程: $y = 12576x + 16.967$,经相关系数分析 $R^2 = 0.9988$,说明该回归方程是有意义的(图2)。测量溶液中的EB时,波长623.00nm扫描,记录光密度吸收值A值,根据直线方程求出EB含量,再用视网膜组织重量作标准化。

统计学分析:用SPSS 14.0 for windows软件进行统计分析,计量资料采用均数 \pm 标准差的方式描述,符合正态分析的计量资料用单因素方差分析,两两比较采用SNK-q检验(Newman-Keuls法)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病的一般观察与检测 STZ诱发的DM大鼠造模成功后3~4d左右出现多饮、多尿和多食的“三多”症状,随着高血糖状态的持续,STZ大鼠出现典型的“三多一少”症状,饮水量增加(约为正常大鼠的3倍),尿量明显增多,食量较大,形体消瘦、体毛枯黄、耳廓苍白干枯,大便稀溏甚至局部脱毛,尾部、四肢和皮肤出现溃烂,有的动物出现尾部干枯发黑坏死。病程2~3mo时,部分动物出现晶状体混浊,腹部膨隆,头颈及躯干部明显消瘦。由于STZ存在明显肝、肾、胰等全身的毒性作用,死亡动物进解剖可见肝、肾等器官出现坏死。

具体质量变化情况显示:正常大鼠随着饲养时间延长,体质量逐渐增加,而模型大鼠体质量较同期正常大鼠体质量明显减轻(P<0.01),经芪灯明目胶囊治疗的STZ大鼠体质量明显增加(P<0.01),安多明亦能增加STZ糖尿病大鼠的体重(P<0.01),芪灯明目胶囊各治疗组与安多明组对STZ糖尿病大鼠体质量的影响无明显差异(P>0.05,表1)。

表1 各组大鼠体质量和数量的变化

分组	体质量($\bar{x}\pm s$,g)				大鼠数量(只)			
	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo
正常组	333.50±44.95	333.50±44.95	333.50±44.95	333.50±44.95	10	10	10	10
阴性对照组	215.68±28.21 ^b	215.68±28.21 ^b	215.68±28.21 ^b	215.68±28.21 ^b	28	18	10	6
芪灯低剂量组	230.82±23.28 ^b	230.82±23.28 ^b	230.82±23.28 ^b	230.82±23.28 ^b	16	11	9	7
芪灯中剂量组	202.46±31.55 ^b	202.46±31.55 ^b	202.46±31.55 ^b	202.46±31.55 ^b	16	13	11	8
芪灯高剂量组	218.17±25.41 ^b	218.17±25.41 ^b	218.17±25.41 ^b	218.17±25.41 ^b	16	13	12	9
安多明组	218.83±36.82 ^b	218.83±36.82 ^b	218.83±36.82 ^b	218.83±36.82 ^b	16	12	10	8

^b $P<0.01$ vs 正常组。

表2 芪灯明目胶囊对 STZ 大鼠血糖的影响

分组	($\bar{x}\pm s$, mmol/L)			
	治疗前	治疗后 1mo	治疗 2mo	治疗 3mo
正常组	5.61±2.22	6.31±2.90	6.81±2.90	5.50±1.68
模型组	20.93±4.28 ^b	19.80±2.51 ^b	21.21±2.07 ^b	22.17±1.30 ^b
芪灯低剂量组	23.60±3.87 ^b	18.98±1.62 ^b	19.58±3.27 ^b	19.05±2.61 ^b
芪灯中剂量组	21.04±6.55 ^b	19.48±2.36 ^b	19.08±2.15 ^b	19.27±3.63 ^b
芪灯高剂量组	22.18±4.28 ^b	18.95±3.02 ^b	19.98±3.46 ^b	19.04±4.27 ^b
安多明组	22.42±6.54 ^b	19.12±3.11 ^b	18.54±2.85 ^b	19.32±3.29 ^a

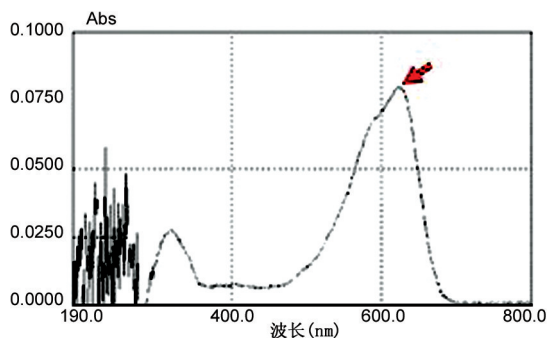
^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常组。

图1 伊文思蓝全程波长扫描图谱。

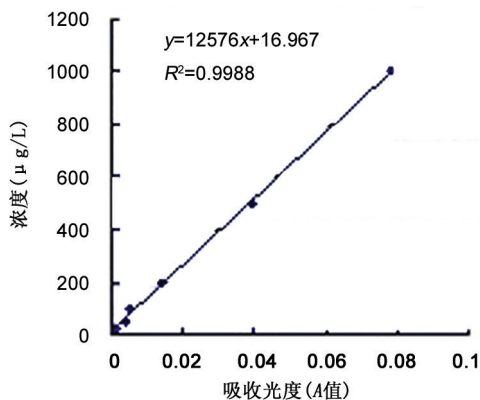


图2 伊文思蓝浓度和吸收光度 A 值的回归方程。

2.2 芪灯明目胶囊对 STZ 大鼠血糖的影响 通过对 DM 大鼠血糖的连续检测,STZ 注射造模后阴性对照组大鼠血糖始终保持在较高状态,芪灯明目胶囊各治疗组及安多明组大鼠血糖均处在较高的水平,略低于阴性对照组,差异无统计学意义($P>0.05$,表 2),说明芪灯明目胶囊和安多明对 STZ 大鼠血糖的基本无影响。

2.3 大鼠血-视网膜屏障的变化 通过测定视网膜组织中的由血管渗漏的 EB,连续对造模后 2wk,1,2,3,4,5,6mo 的 BRB 的观察发现,在正常大鼠视网膜基本不出现 EB 的渗漏,在视网膜中仅检测到少量的 EB。造模 2wk 后即可出现较为明显的渗漏,和造模前比较差异有显著的统计学

表3 造模后大鼠视网膜组织的伊文思蓝渗漏量 ($\bar{x}\pm s$, ng/mg)

造模时点	动物数(只)	伊文思蓝渗漏量
造模前	10	3.75±0.81 ^d
造模 2wk	10	10.08±1.10 ^{b,d}
造模 1mo	10	10.13±2.59 ^{b,d}
造模 2mo	10	14.59±1.90 ^{b,d}
造模 3mo	10	18.49±5.40 ^b
造模 4mo	10	18.54±5.00 ^b
造模 5mo	10	23.55±7.59 ^b
造模 6mo	12	24.70±5.73 ^b

^b $P<0.01$ vs 造模前; ^d $P<0.01$ vs 造模 6mo。

表4 芪灯明目胶囊对各组视网膜血管伊文思蓝渗漏的影响

分组	剂量	动物数(只)	($\bar{x}\pm s$, ng/mg)
			伊文思蓝渗漏量
正常对照组	-	20	3.48±1.07 ^a
模型对照组	-	12	27.51±10.70 ^a
安多明对照组	200mg/kg	16	16.81±4.95
芪灯低剂量组	125mg/kg	14	23.74±7.75
芪灯中剂量组	250mg/kg	16	15.72±2.31 ^{c,e}
芪灯高剂量组	500mg/kg	18	14.84±3.57 ^{c,e}

^a $P<0.05$ vs 安多明组; ^c $P<0.05$ vs 模型组; ^e $P<0.05$ vs 芪灯低剂量组。

意义($P<0.01$)。随着病程的增加,STZ 大鼠高血糖状态的持续,EB 的渗漏量也逐渐增多,到造模后 3mo 时 EB 的渗漏量明显增多的趋势(表 3)。

2.4 芪灯明目胶囊对 STZ 大鼠视网膜渗漏的影响 造模后 3mo 开始治疗组用芪灯明目胶囊进行灌胃治疗,对照组用安多明胶囊进行治疗。治疗 3mo 后芪灯明目胶囊各个剂量组和对照组安多明治疗组大鼠视网膜组织的 EB 含量都有降低,但治疗组和对照组的视网膜组织的 EB 含量仍然较正常组大鼠高,差异有显著的统计学意义($P<0.01$,表 4)。

3 讨论

BRB 是由内屏障和外屏障组成。内屏障为视网膜毛细血管内皮细胞及其连接构成,视网膜毛细血管具有严格的选择性通透作用,在血管内皮细胞之间,由粘连小带(zonula adherens)和闭锁小带(zonula occludens)组成的终端门(terminal bars)连接而成,内屏障是大多数微血管性疾病病理改变靶点,醛糖还原酶和山梨醇脱氢酶等多种原因可引起内屏障的开放^[11]。

BRB 的通透性分为内向通透性和外向通透性,前者是物质经 BRB 透入神经视网膜,后者是指物质由神经视网膜到达视网膜毛细血管或脉络膜。影响 BRB 的因素有:代谢异常、缺血、高流体静压、机械性力量、炎症等因素^[12,13]。糖尿病性视网膜病变 BRB 的改变与血糖水平有关。糖尿病性 BRB 破坏是由于视网膜小血管内皮细胞通透性增加,使内屏障的通透性增加。BRB 的通透性改变与糖尿病病情及代谢控制程度有关。BRB 的破坏是早期 DR 发病过程中重要的一步。早在临床可见的 DR 发生之前就可以检测到 BRB 的破坏,同时发现糖尿病时高血糖状态下血黏稠度升高,视网膜血管内皮破坏,导致其区域内炎性介质渗漏、血管内微血栓形成,刺激多种生长因子如 VEGF 等含量增加,促进新生血管的形成^[14,15]。

EB 是一种偶氮基荧光染料,它具有能在体外和体内与血清蛋白定量结合的特性。EB 静脉注射后与血浆蛋白以 10:1 的比例紧密地结合在一起^[16],当血管通透性增加时,这种染料-蛋白质复合物就渗漏到周围的组织中,检测组织中的 EB 含量可间接测得血管的渗漏情况。渗出血管外的 EB 也可通过比色法、荧光法定量分析。由于和血-脑屏障有许多相似之处,因此近来有研究者将 EB 用于 BRB 的研究^[17-19],在 BRB 损害早期即可应用。

本实验将 EB 注射到大鼠体内后,在 2h 后分离视网膜组织,用甲酰胺提取组织中的 EB,采用紫外分光光度计检测提取出的 EB,并计算出单位重量视网膜血管渗漏 EB 量。实验的研究结果显示:紫外分光光度法可以灵敏地检测到病变视网膜中渗漏 EB。在 STZ 造模 2wk 后即可出现较为明显的渗漏,和造模前比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。随着糖尿病病程的增加和高血糖的持续,EB 的渗漏量也逐渐增多,到造模后 3mo 时 EB 的渗漏量明显增多的趋势。在使用芪灯明目胶囊和安多明胶囊对 STZ 造模 3mo 大鼠治疗 3mo 后,使用 EB 示踪检测 BRB 损害,结果显示:芪灯明目胶囊各个剂量组和对照组安多明治疗组大鼠视网膜组织的 EB 含量都有降低,和阴性组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明中药芪灯明目胶囊和对照药安多明胶囊均有减少 BRB 损害的作用,初步推断与两种药物的改善微循环和保护血管的作用有关。由于内屏障主要是由毛细血管内皮细胞及其连接构成,体外培养视网膜周细胞实验证明了,芪灯明目胶囊的主要成分对高

糖环境中视网膜的周细胞有明显的保护作用,芪灯明目胶囊对视网膜的周细胞的保护作用,使视网膜的毛细血管的正常结构维持而不至于塌陷而闭塞。芪灯明目胶囊复方中主要以黄酮类物质为主,可以提高组织细胞的抗缺氧能力,这种作用可能减少血管内皮细胞的损害。芪灯明目胶囊对毛细血管的保护使血-视网膜的内屏障得以稳定,最终减少视网膜血管的渗漏。

参考文献

- 1 李凤鸣. 中华眼科学. 北京: 人民卫生出版社 2005:2165
- 2 Centers for disease control and prevention. National diabetes fact sheet; national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. 2011 cited; Available from: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf
- 3 Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes; estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2568-2569
- 4 Yang SH, Dou KF, Song WJ. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2425-2426
- 5 段俊国, 金明, 接传红, 等. 糖尿病视网膜病变中医诊疗标准. 世界中西医结合杂志 2011; 6(7): 632-637
- 6 段俊国, 廖品正, 吴烈, 等. 中药复方芪明颗粒治疗糖尿病视网膜病变双盲双模拟随机对照多中心临床研究. 成都中医药大学学报 2006; 29(2): 1-5
- 7 李强, 段俊国, 王红义, 等. 芪灯明目胶囊对自发性糖尿病大鼠视网膜蛋白激酶 C 表达的影响. 眼科新进展 2010; 30(3): 210-213
- 8 李强, 段俊国, 王红义, 等. 芪灯明目胶囊对自发性糖尿病大鼠玻璃体血管内皮生长因子的影响. 眼科研究 2010; 28(4): 347-350
- 9 许庆文. 伊凡思蓝在测定血视网膜屏障破坏中的作用. 中华眼底病杂志 2001; 17(3): 54-56
- 10 Xu Q, Qaum T, Adamis AP. Sensitive blood-retinal barrier breakdown quantitation using Evans blue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(3): 789-794
- 11 李凤鸣. 眼科全书. 北京: 人民卫生出版社 1996:260
- 12 Sone H, Deo BK, Kumagai AK. Enhancement of glucose transport by vascular endothelial growth factor in retinal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(7): 1876-1884
- 13 Haraguchi H, Ohmi I, Masuda H, et al. Inhibition of aldose reductase by dihydroflavonols in Engelhardtia chrysolepis and effects on other enzymes. *Experientia* 1996; 52(6): 564-567
- 14 Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735): 124-136
- 15 Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2540-2553
- 16 Maul E, Sears ML. Objective evaluation of experimental ocular irritation. *Invest Ophthalmol* 1976; 15(4): 308-312
- 17 张全鹏, 周利红, 刘政海, 等. 骨钙素减轻糖尿病大鼠血-视网膜屏障的损伤. 现代生物医学进展 2011; 11(13): 2416-2418
- 18 张全鹏, 王慧, 陈旦, 等. 血-视网膜屏障的检测方法. 现代生物医学进展 2010; 10(13): 2563-2566
- 19 田蓓, 黎晓新, 沈丽, 等. HSCs 改善糖尿病小鼠血-视网膜屏障功能的研究. 眼科研究 2007; 25(4): 261-264