

三种药物在兔外伤性增生性玻璃体视网膜病变中的作用

吴灵丹^{1,2}, 陈洁^{1,2}, 王资懿^{1,2}, 徐柒华¹

引用: 吴灵丹, 陈洁, 王资懿, 等. 三种药物在兔外伤性增生性玻璃体视网膜病变中的作用. 国际眼科杂志 2022;22(6):920-925

基金项目: 江西省重点研发计划一般项目 (No.20202BBG73023)

作者单位: ¹(330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学附属眼科医院; ²(330000) 中国江西省南昌市, 南昌大学

作者简介: 吴灵丹, 南昌大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼外伤。

通讯作者: 徐柒华, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼外伤. xu7ganggang@163.com

收稿日期: 2021-08-19 修回日期: 2022-05-05

摘要

目的: 探讨曲安奈德 (TA)、青蒿琥酯 (ART)、木犀草素 (LU) 对外伤性增生性玻璃体视网膜病变 (TPVR) 的防治作用。

方法: 选取青紫蓝兔 48 只经制作眼球穿通伤及玻璃体腔内注射 0.3mL 富含血小板血浆的方法制备 TPVR 动物模型, 随机分为 4 组 ($n=12$), 其中对照组玻璃体腔注入 0.1mL 生理盐水; TA 组玻璃体腔注入 0.1mL (1mg/mL) 曲安奈德; ART 组玻璃体腔注入 0.1mL (20 μ g/mL) 青蒿琥酯; LU 组玻璃体腔注入 0.1mL (10 μ g/mL) 木犀草素。术后 1、2、3、4wk 通过眼底照相和眼部 B 超观察玻璃体及视网膜增生情况, 术后 28d 采用 Western Blot 法检测各组兔眼玻璃体液中 α -SMA 和 VIM 蛋白表达水平, 并经视网膜 HE 染色观察各组视网膜组织结构情况。

结果: 术后 28d, TA 组、ART 组和 LU 组兔眼 TPVR 分级均显著低于对照组 ($P<0.05$), 且 TA 组兔眼 TPVR 分级均显著低于 ART 组和 LU 组 ($P<0.05$)。术后 28d, TA 组、ART 组和 LU 组兔眼玻璃体液中 α -SMA 和 VIM 蛋白的表达水平均显著低于对照组 ($P<0.01$)。HE 染色结果显示, 对照组兔眼视网膜各层排列紊乱, 严重扭曲或局部断裂, 各层结构不清晰, 前膜明显增厚, 视网膜明显脱离; LU 组兔眼视网膜各层排列轻微扭曲, 视网膜前可见炎性渗出, 视网膜浅层脱离; ART 组兔眼视网膜结构清晰, 轻度水肿, 可见浅层脱离; TA 组兔眼视网膜各层结构清晰, 排列尚整齐, 局部可见视网膜褶皱, 无视网膜脱离。

结论: 玻璃体腔内注射曲安奈德、青蒿琥酯及木犀草素均对 TPVR 具有防治作用, 其中曲安奈德效果最明显。

关键词: 外伤性增生性玻璃体视网膜病变; 曲安奈德; 木犀草素; 青蒿琥酯; 血管平滑肌肌动蛋白; 波形蛋白

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.6.07

Role of three drugs in traumatic proliferative vitreoretinopathy in rabbits

Ling - Dan Wu^{1,2}, Jie Chen^{1,2}, Zi - Yi Wang^{1,2}, Qi-Hua Xu¹

Foundation item: Jiangxi Provincial Key R&D Program - General

Project (No.20202BBG73023)

¹Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; ²Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Qi - Hua Xu. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. xu7ganggang@163.com

Received: 2021-08-19 Accepted: 2022-05-05

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of triamcinolone acetonide (TA), artesunate (ART), and luteolin (LU) on the prevention and treatment of traumatic proliferative vitreoretinopathy (TPVR).

• **METHODS:** Forty - eight cyanotic blue rabbits were selected to prepare TPVR animal models by making a penetrating eye injury and intravitreal injection of 0.3mL platelet-rich plasma, and were randomly divided into four groups ($n=12$), in which the vitreous cavity of the control group was injected with 0.1mL saline; The vitreous cavity of the TA group was injected with 0.1mL (1mg/mL) triamcinolone acetonide; The vitreous cavity of the ART group was injected with 0.1mL (20 μ g/mL) artesunate; 0.1mL (10 μ g/mL) luteolin was injected into the vitreous cavity of the LU group. The vitreous and retinal proliferation were observed by fundus photography and ocular ultrasound at 1, 2, 3 and 4wk postoperatively. The expression levels of α -SMA and VIM protein in the vitreous fluid of each group of rabbit eyes were detected by Western Blot at 28d postoperatively, and the retinal tissue structure of each group was observed by retinal HE staining.

• **RESULTS:** At 28d postoperatively, the TPVR grading of rabbit eyes in the TA, ART and LU groups were significantly lower than that in the control group ($P<0.05$), and the TPVR grading of rabbit eyes in the TA group was significantly lower than that in the ART and LU groups ($P<0.05$). The expression levels of α -SMA and VIM proteins in the vitreous fluid of the rabbit eyes in the TA, ART and LU groups were significantly lower than those in the control group at 28d after surgery ($P<0.01$). The results of HE staining showed that the arrangement of retinal layers in rabbit eyes in the control group were disordered, severely distorted or locally broken, the structure of each layer were unclear, the anterior membrane was obviously thickened, and the retina was obviously detached; The arrangement of retinal layers in rabbit eyes in the LU group were slightly distorted, inflammatory exudation was visible in front of the retina, and the retina was superficially detached; The structure of

retina in rabbit eyes in the ART group were clear, with mild edema and superficial detachment; The structure of retinal layers in rabbit eyes in the TA group were clear, the arrangement was still neat, the retinal folds were locally visible, and there was no retinal detachment.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of triamcinolone acetonide, artesunate and luteolin were all effective in preventing and treating traumatic TPVR, among which triamcinolone acetonide has the most obvious effect.

• **KEYWORDS:** traumatic proliferative vitreoretinopathy; triamcinolone acetonide; luteolin; artesunate; α -smooth muscle actin; vimentin

Citation: Wu LD, Chen J, Wang ZY, et al. Role of three drugs in traumatic proliferative vitreoretinopathy in rabbits. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(6):920-925

0 引言

外伤性增生性玻璃体视网膜病变 (traumatic proliferative vitreoretinopathy, TPVR) 是开放性眼外伤的一种常见并发症,其本质是过度的眼内创伤修复反应,在视网膜前后形成具有收缩能力的纤维膜,最终牵拉视网膜造成视网膜脱离,目前临床上无有效的抑制方法。手术可以去除增生的组织,但是不能抑制细胞增殖,导致治疗后复发率高^[1-2]。目前临床和基础研究中已有多种药物被用于治疗 TPVR,如皮质类固醇、抗代谢类药物、维生素、中药提取物等。曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 作为临床上抑制 TPVR 发展的药物已得到广泛认可,但临床使用中却发现玻璃体腔注射 TA 后容易导致眼压升高及白内障等不良反应^[3]。最新研究表明中药提取物青蒿琥酯 (artesunate, ART) 具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗增殖作用^[4-7]。另有研究发现,木犀草素 (luteolin, LU) 与一些免疫调节和抗炎作用有关,可抑制炎性细胞活化、炎症介质及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 生成^[8],其在眼科具有抗氧化,保护视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞及抗肿瘤作用^[9-10],可作为治疗眼部疾病的一种潜在选择。寻找能够有效防治 TPVR 且对眼部毒性作用较小的药物尤为重要,因此本研究主要观察上述三种药物在防治 TPVR 中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 **实验动物** 健康成年青紫蓝兔 48 只,6~8 周龄,体质量 2.0~2.5kg,饲养环境温度 10℃~25℃,湿度 50%~75%。实验前均行双眼裂隙灯及直接检眼镜检查,保证双眼无眼部疾病。本研究经南昌大学附属眼科医院医学研究伦理委员会审核批准 (审批号:YLP202103005)。

1.1.2 **主要试剂和仪器** 曲安奈德 1mg/mL (H20033525,浙江仙琚制药股份有限公司),木犀草素 10 μ g/mL (MUST-18102605,成都曼特斯生物科技有限公司),青蒿琥酯 20 μ g/mL (418A024,北京索莱宝科技有限公司),盐酸丙美卡因滴眼液 (爱尔康有限公司),加替沙星眼用凝胶 (沈阳兴齐眼药股份有限公司),左氧氟沙星滴眼液 (万汉制药有限公司),氟米龙滴眼液 (参天制药有限公司),蛋白

酶抑制剂 (士德生物工程有限公司),PBS (美国 Hyclone 公司),BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (南京诺唯赞生物科技有限公司),SDS 裂解液 (上海碧云天生物技术有限公司),蛋白酶抑制剂混合物 (北京普利莱基因技术有限公司), α -平滑肌蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) (西格玛奥德里奇贸易有限公司),波形蛋白 (vimentin, VIM) (西格玛奥德里奇贸易有限公司),GAPDH (诺伦生物科技有限公司),二抗 Goat Anti-Rabbit IgG (武汉博士德生物工程有限公司),PVDF 膜 (美国 Promega 公司),免疫印迹检测试剂盒 (美国 Advan-sta 公司),眼球固定液 (G1109, Servicebio)。眼底照相机 (尼德克医疗器械贸易有限公司),眼部 B 超机 (德国 Aviso 公司)。

1.2 方法

1.2.1 **富含血小板的血浆制备** 以注射器抽取兔耳动脉血 5mL 注入含 3.8% 枸橼酸钠的玻璃离心管 (血与枸橼酸钠体积比 9:1),轻轻摇动混匀,室温离心 10min (1500r/min),取 1/3 体积上清液,进行血小板计数,获得血小板密度 (1.9~2.8) $\times 10^8$ /mL 的血浆^[11]。

1.2.2 **TPVR 动物模型制作及分组** 将 48 只青紫蓝兔随机分为对照组、TA 组、ART 组、LU 组,每组 12 只,均以右眼为实验眼。术前 3d,术眼滴左氧氟沙星滴眼液,每天 4 次。用盐酸丙美卡因滴眼液进行表面麻醉,开睑器开睑,聚维酮碘注射液冲洗术眼结膜囊,采用 15 度刀刺向玻璃体中心部,造成长约 3mm 的巩膜穿通伤,抽吸 0.3mL 玻璃体液后注入等量富含血小板的血浆,随后对照组玻璃体腔内注射 0.1mL 生理盐水,TA 组玻璃体腔内注射 0.1mL (1mg/mL) 曲安奈德,ART 组玻璃体腔内注射 0.1mL (20 μ g/mL) 青蒿琥酯,LU 组玻璃体腔内注射 0.1mL (10 μ g/mL) 木犀草素。玻璃体腔注射药后 1wk 内,给予左氧氟沙星滴眼液及氟米龙滴眼液预防感染。本研究药物注射浓度参考既往文献^[8,12-13]中的实验数据。

1.2.3 **玻璃体及视网膜观察** 术后 1、2、3、4wk,复方托吡卡胺散瞳后,通过眼底照相、眼部 B 超观察并记录各组兔眼玻璃体及视网膜改变情况。TPVR 分级评定标准^[14]: (1) 0 级:玻璃体基本透明,未见明显异常; (2) 1 级:玻璃体内形成增生条索,未见牵引; (3) 2 级:视网膜前可见膜状物形成,可见局部牵引,未见视网膜脱离; (4) 3 级:后极部视网膜可见褶皱,可有局部视网膜脱离; (5) 4 级:大范围视网膜脱离 (包括后极部、周围视网膜脱离); (6) 5 级:视网膜皱缩,增生条索牵拉视网膜脱离,可见裂孔。

1.2.4 **Western Blot 法检测玻璃体液中 α -SMA 及 VIM 蛋白表达水平** 术后 28d,各组随机选取动物 4 只。于角膜缘后 4mm 处不同钟点用 7 号针头抽取玻璃体液 0.5mL,加入蛋白酶抑制剂,12000r/min 离心 15min,收集上清液,BCA 法检测蛋白浓度。等量蛋白质经 10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离,转移到 PVDF 膜上。5% 脱脂牛奶在 TBST 中室温封膜 1h,并与 α -SMA、VIM、GAPDH 一抗混合后 4℃ 孵育过夜;相应二抗室温下孵育 1h;滴加 ECL 发光液,成像系统显影后使用 Image J 成像软件分析检测结果。实验重复 3 次。

1.2.5 **视网膜组织 HE 染色** 术后 28d,各组动物经心内注射麻醉剂“安乐死”,立即摘除右眼眼球,置于 FSA 眼球固

定液固定,梯度蔗糖溶液脱水,OCT包埋、冰冻、切片、HE染色,显微镜观察视网膜组织结构。

统计学分析:本研究使用SAS 9.4软件进行统计学分析,使用Graphpad prim 8.0软件绘制柱状图。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Bonferroni法。多组间等级资料的比较采用Kruskal-Wallis *H*检验,进一步两两比较采用Bonferroni法。当 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 玻璃体及视网膜改变情况 术后28d,四组间TPVR分级差异有统计学意义($H = 18.85, P < 0.001$,表1),TA组、LU组、ART组分别与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),TA组分别与ART组、LU组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明TA、ART、LU均能有效抑制TPVR的发生。眼底照相及眼部B超结果显示,对照组可见视网膜前增殖膜及视网膜脱离;LU组玻璃体混浊,视网膜前膜状物形成,局部牵引;ART组玻璃体内增生条索,未出现牵拉性视网膜脱离;TA组未见增殖膜及视网膜脱离,仅出现玻璃体混浊(图1~2)。

2.2 玻璃体液中 α -SMA及VIM蛋白表达水平 Western Blot结果显示,术后28d四组兔眼玻璃体液中 α -SMA和VIM蛋白表达水平差异均有统计学意义($P < 0.001$,表2,图3)。TA组、LU组和ART组玻璃体液中 α -SMA和VIM蛋白表达水平均低于对照组,LU组和ART组玻璃体液中 α -SMA和VIM蛋白表达水平均高于TA组,ART组玻璃体液中 α -SMA和VIM蛋白表达水平均低于LU组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 视网膜组织HE染色结果 术后28d,对照组兔眼视网膜各层排列紊乱,严重扭曲或局部断裂,各层结构不清晰,前膜明显增厚,视网膜明显脱离;LU组兔眼视网膜各层排列轻微扭曲,视网膜前可见炎性渗出,视网膜浅层脱离;ART组兔眼视网膜结构清晰,轻度水肿,可见浅层脱离;TA组兔眼视网膜各层结构清晰,排列尚整齐,局部可见视网膜褶皱,无视网膜脱离(图4)。

3 讨论

TPVR的形成过程是复杂的循环链式反应,是由多种因子及细胞作用的结果。眼外伤导致玻璃体和视网膜破裂,使得RPE细胞从Bruch膜中脱离。RPE作为TPVR的主要参与者,RPE细胞经历了上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的过程,同时巨噬细胞、成纤维细胞、神经胶质细胞等迁入,并在各种细胞因子、血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、VEGF等作用下产生间充质细胞等生物学效应,形成具有收缩作用的前膜,最终导致视网膜脱离^[15-17]。本研究显示,TA、ART、LU均能通过抑制玻璃体液中 α -SMA及VIM表达显著抑制玻璃体视网膜增生,表明TA、ART、LU均可有效抑制TPVR的发生发展,由此推测上述药物均参与延缓EMT进程,有望成为治疗TPVR的新方法。

既往研究表明玻璃体腔注射TA可以明显减少增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)

表1 术后28d各组TPVR分级情况

组别	0级	1级	2级	3级	4级	5级
对照组	0	0	1	2	5	4
TA组	5	3	2	2	0	0
ART组	1	3	3	2	1	2
LU组	1	2	3	3	2	1

表2 各组玻璃体液 α -SMA及VIM蛋白水平比较

组别	α -SMA/GAPDH*	VIM/GAPDH*
对照组	99.50±0.26	97.83±0.32
TA组	41.33±1.11 ^b	38.77±0.47 ^b
ART组	52.33±1.10 ^{b,d}	49.23±0.35 ^{b,d}
LU组	76.80±0.50 ^{b,d,f}	75.07±0.25 ^{b,d,f}
<i>F</i>	2938.64	16487.83
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注: *: (目标蛋白/内参蛋白)×100; ^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^d $P < 0.01$ vs TA组; ^f $P < 0.01$ vs ART组。

的发生^[12]。TA可降低细胞免疫反应,对血-视网膜屏障起稳定作用,减轻炎症,抑制磷脂酶、前列腺素、白三烯等炎症因子的生成或释放,阻止炎症细胞移行^[18],且可抑制成纤维细胞分化、色素上皮细胞增殖、巨噬细胞和肥大细胞移行,具有抗增殖和抑制瘢痕形成的作用。 α -SMA及VIM作为间充质细胞的间质标志物,已经被证实参与PVR的形成过程中表达增加^[19-20]。研究表明,诸多药物能够通过降低 α -SMA及VIM的表达水平抑制RPE细胞的增殖,从而阻断EMT过程,能够显著缓解PVR的发生。白藜芦醇通过抑制SAMD4通路抑制经TGF- β 2诱导的RPE细胞的EMT过程,且能降低 α -SMA的表达,表明其能抑制TPVR的发生发展^[21];姜黄素可通过多种途径抑制RPE细胞的增殖和EMT过程^[22];藏红花素通过抑制p38的磷酸化降低VIM和 α -SMA的表达,表明其能够有效抑制RPE细胞增殖、迁移和TGF- β 2诱导的EMT过程^[23]。上述中药提取物均可以通过抑制不同的信号通路抑制RPE细胞的增殖和迁移。

本研究发现,三组注药组玻璃体液中 α -SMA及VIM蛋白含量均低于对照组,表明TA、ART、LU可能参与调控RPE细胞的EMT过程,抑制TPVR的产生。此外,玻璃体腔注射TA术后28d眼部B超显示仅有玻璃体轻度混浊;眼底图像未见增殖膜;TPVR分级明显低于对照组;病理切片显示视网膜各层结构清晰,排列尚整齐,仅出现视网膜水肿,表明TA可以抑制TPVR前膜的发生以及降低玻璃体液中 α -SMA及VIM的表达,且效果优于ART和LU,提示TA对EMT过程具有更强的调控作用,这与王兆艳等^[24]报道相似。但是,由于TA在临床中具有较多的不良反应报道,不利于其广泛应用。为寻更优于TA的药物,本研究选择ART和LU进行研究,ART和LU虽未见于在TPVR临床治疗中的应用,但本研究发现玻璃体腔注射ART及LU术后28d眼部B超及眼底图像显示玻璃体混浊,出现玻璃体增生条索及膜性物质;TPVR分级低于对照组;病理切片结构也较对照组清晰,提示ART和LU也能在一定程度上抑制 α -SMA及VIM的表达,且显著抑制

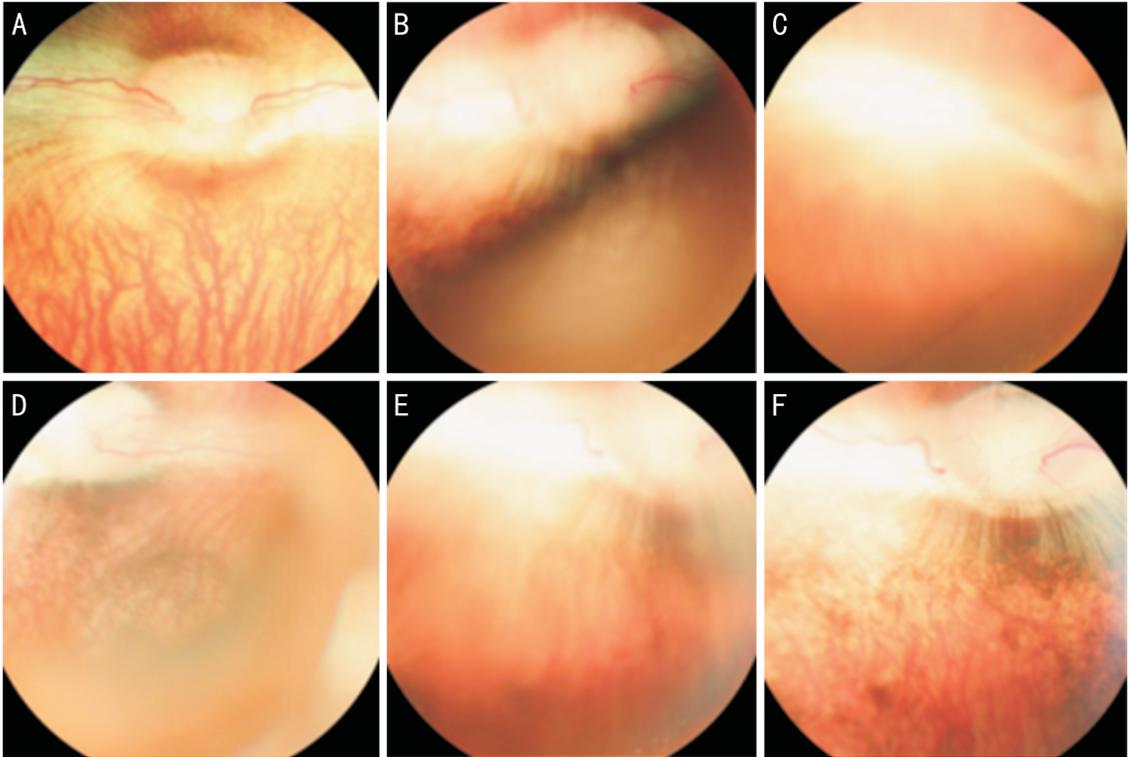


图1 眼底照相 A:术前正常兔眼眼底图像;B、C:术后 28d 对照组兔眼视网膜脱离及增殖膜形成;D:术后 28d LU 组兔眼视网膜前膜状物,髓线抬高;E:术后 28d ART 组兔眼玻璃体混浊,可见增生条索;F:术后 28d TA 组兔眼未见增殖膜,仅出现玻璃体混浊。

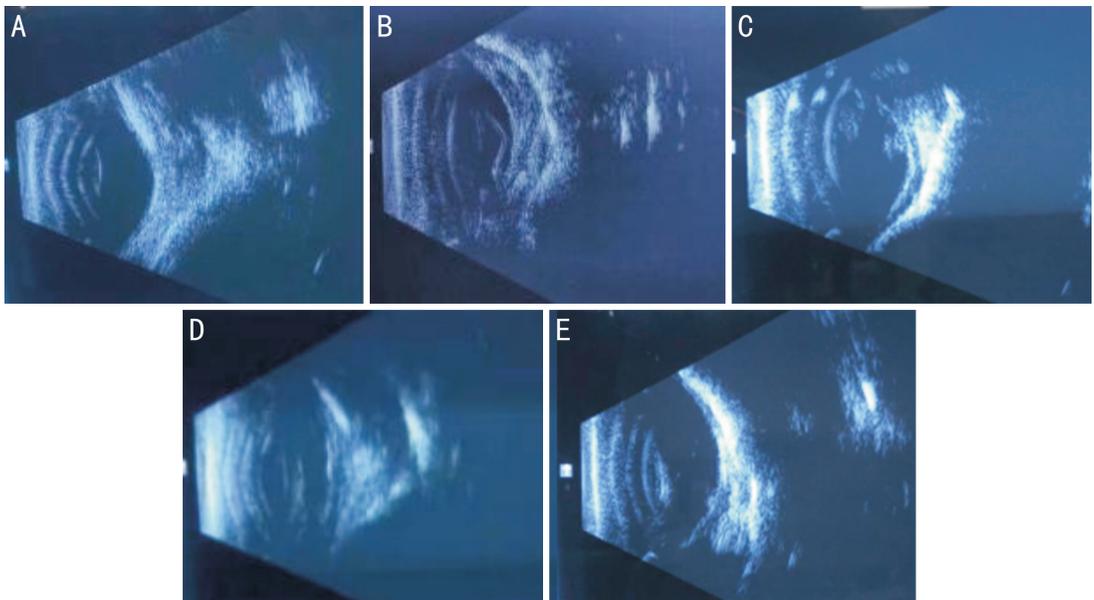


图2 眼部B超 A:术前正常兔眼部B超;B:术后 28d 对照组兔眼玻璃体混浊伴视网膜漏斗状脱离;C:术后 28d LU 组兔眼玻璃体混浊伴后脱离;D:术后 28d ART 组兔眼玻璃体混浊伴轻微后脱离;E:术后 28d TA 组兔眼玻璃体轻度混浊。

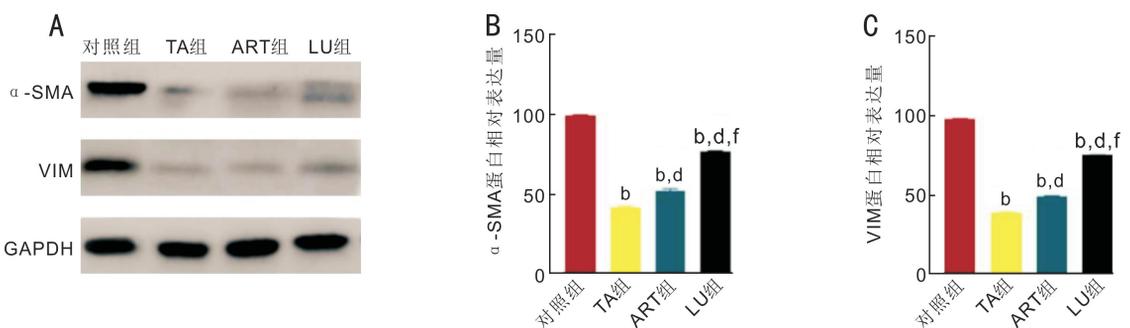


图3 各组玻璃体液中 α -SMA、VIM蛋白表达水平 A:Western Blot 检测结果;B:四组玻璃体液 α -SMA蛋白表达水平比较;C:四组玻璃体液VIM蛋白表达水平比较。^b $P < 0.01$ vs 对照组;^d $P < 0.01$ vs TA组;^f $P < 0.01$ vs ART组。

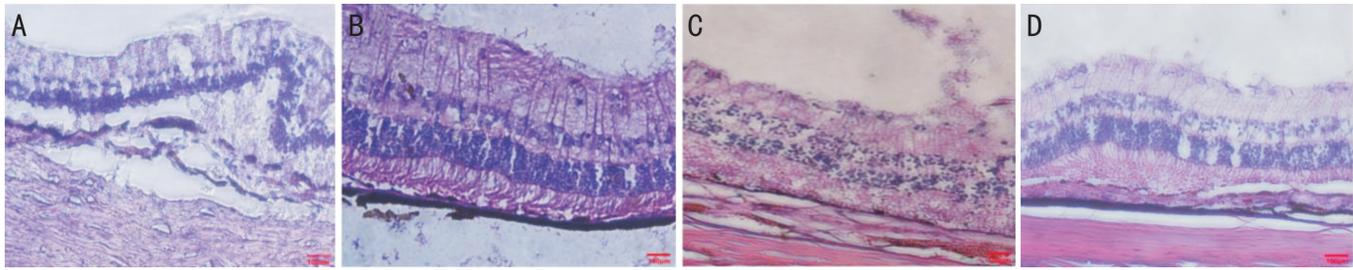


图4 术后28d视网膜病理变化 A:对照组结构紊乱,严重扭曲,视网膜脱离;B:TA组结构基本整齐正常,视网膜水肿;C:LU组视网膜前炎性渗出及视网膜浅层脱离;D:ART组视网膜结构紊乱,轻度水肿,视网膜浅层脱离。

TPVR症状。近期也有研究证明,ART能够通过Smad3信号通路抑制ARPE-19细胞的增殖和收缩,从而抑制 α -SMA及VIM的表达^[25],这与本研究结果相符。另有研究表明ART能抑制眼内新生血管^[26-27],抑制人卵巢癌细胞增殖以及通过抑制TGF- β 1介导的肺泡上皮NF- κ B及成纤维细胞的信号通路Jagged1、Notch1,从而抑制 α -SMA及胶原的表达^[28]。LU可通过抑制炎症标志物的表达和释放减轻眼部炎症,且与皮质类固醇抗炎效果相当^[29],且有学者证实LU可以保护视网膜神经节细胞及RPE细胞^[29-31]。李茜等^[32]研究发现LU可以通过抑制大鼠NF- κ B信号通路减轻视网膜组织氧化应激及炎症损伤,而Jagged1、Notch1、NF- κ B信号通路也参与TGF- β 2介导的RPE细胞EMT过程。故推测ART、LU能通过抑制多种信号通路进一步抑制TPVR的产生,其在TPVR治疗中具有极大的潜在应用价值,但具体作用机制有待于进一步探索,未来研究中可以通过深入研究ART及LU对RPE细胞的作用揭示其抗TPVR发生的机制。

综上,玻璃体腔内注射TA、LU及ART均对TPVR具有抑制作用,其中TA效果最明显。ART和LU是潜在的有效药物,但是作用机制尚不明确,后期可通过研究具体的作用机制为开发抗增殖效果明显且毒副作用小的TPVR防治药物奠定基础。

参考文献

- 1 Chen XF, Du M, Wang XH, et al. Effect of etanercept on post-traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Int J Ophthalmol* 2019; 12(5): 731-738
- 2 Assi A, Khoueir Z, Helou C, et al. Intraocular application of Mitomycin C to prevent proliferative vitreoretinopathy in perforating and severe intraocular foreign body injuries. *Eye (Lond)* 2019; 33(8): 1261-1270
- 3 Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O, et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Deliv Transl Res* 2021; 11(3): 866-893
- 4 Jiang WW, Cen YY, Song Y, et al. Artesunate attenuated progression of atherosclerosis lesion formation alone or combined with rosuvastatin through inhibition of pro-inflammatory cytokines and pro-inflammatory chemokines. *Phytomedicine* 2016; 23(11): 1259-1266
- 5 Cen YY, Liu C, Li XL, et al. Artesunate ameliorates severe acute pancreatitis (SAP) in rats by inhibiting expression of pro-inflammatory cytokines and Toll-like receptor 4. *Int Immunopharmacol* 2016; 38: 252-260
- 6 Murray J, Gannon S, Rawe S, et al. In vitro oxygen availability modulates the effect of artesunate on HeLa cells. *Anticancer Res* 2014; 34

(12): 7055-7060

- 7 Vandewynckel YP, Laukens D, Geerts A, et al. Therapeutic effects of artesunate in hepatocellular carcinoma: repurposing an ancient antimalarial agent. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(8): 861-870
- 8 Park SW, Cho CS, Jun HO, et al. Anti-angiogenic effect of luteolin on retinal neovascularization via blockade of reactive oxygen species production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(12): 7718-7726
- 9 洪萌, 洪道先, 石荣先, 等. 木犀草素调控Nrf2/HO-1通路保护视网膜色素上皮细胞氧化损伤. *国际眼科杂志* 2021; 21(1): 21-26
- 10 史梦琳, 吴玮琪, 罗昊, 等. 木犀草素对人脉络膜黑色素瘤细胞株C918血管生成拟态形成的影响. *眼科新进展* 2020; 40(8): 731-735
- 11 招志毅, 彭燕一. 联合药物治疗实验性外伤性增生性玻璃体视网膜病变. *实用医学杂志* 2009; 25(20): 3397-3399
- 12 梁厚成, 惠延年, 蔡用舒. 去炎松预防实验性增生性玻璃体视网膜病变. *中华眼科杂志* 1994; 30(2): 122-124
- 13 Zong Y, Yuan YG, Qian XB, et al. Small molecular-sized artesunate attenuates ocular neovascularization via VEGFR2, PKC α , and PDGFR targets. *Sci Rep* 2016; 6: 30843
- 14 Fastenberg DM, Diddie KR, Dorey K, et al. The role of cellular proliferation in an experimental model of massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1982; 93(5): 565-572
- 15 Yao HP, Ge TD, Zhang Y, et al. BMP7 antagonizes proliferative vitreoretinopathy through retinal pigment epithelial fibrosis in vivo and in vitro. *FASEB J* 2019; 33(3): 3212-3224
- 16 Wu J, Chen XY, Liu XL, et al. Autophagy regulates TGF- β 2-induced epithelial-mesenchymal transition in human retinal pigment epithelium cells. *Mol Med Rep* 2018; 17(3): 3607-3614
- 17 Feng H, Zhao X, Guo QQ, et al. Autophagy resists EMT process to maintain retinal pigment epithelium homeostasis. *Int J Biol Sci* 2019; 15(3): 507-521
- 18 Cheema RA, Peyman GA, Fang T, et al. Triamcinolone acetonide as an adjuvant in the surgical treatment of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007; 38(5): 365-370
- 19 余进海, 刘琪, 廖洪斐, 等. 增生性玻璃体视网膜病变中调控上皮间质转化的研究进展. *眼科新进展* 2019; 39(10): 992-995
- 20 Heffer A, Wang V, Sridhar J, et al. A mouse model of proliferative vitreoretinopathy induced by intravitreal injection of gas and RPE cells. *Transl Vis Sci Technol* 2020; 9(7): 9
- 21 Ishikawa K, He SK, Terasaki H, et al. Resveratrol inhibits epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelium and development of proliferative vitreoretinopathy. *Sci Rep* 2015; 5: 16386
- 22 Zhou X, Kuang X, Long C, et al. Curcumin inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells via multiple pathways. *Curr Mol Med* 2017; 17(4): 312-319

23 Wang HF, Ma JX, Shang QL, *et al.* Crocetin inhibits the proliferation, migration and TGF- β 2-induced epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2017;815: 391-398

24 王兆艳, 惠延年, 胡明. 道诺霉素和去炎松对体外培养的人视网膜色素上皮细胞的抑制. *中华眼底病杂志* 1997; 4: 238

25 Wang ZY, Zhang Y, Chen J, *et al.* Artesunate inhibits the development of PVR by suppressing the TGF- β /Smad signaling pathway. *Exp Eye Res* 2021; 213: 108859

26 毕家瑞, 刘发兰, 刘娟. 青蒿琥酯对大鼠缺血再灌注视网膜损伤保护作用的研究. *中国中医眼科杂志* 2021; 31(5): 321-325

27 刘逸, 彭辉灿, 唐虹. 青蒿琥酯对高糖环境下人视网膜微血管内皮细胞增殖及 VEGF 表达的影响. *国际眼科杂志* 2013; 13(2): 252-255

28 Li H, Gu CY, Ren YY, *et al.* The efficacy of NP11-4-derived immunotoxin scFv-artesunate in reducing hepatic fibrosis induced by *Schistosoma japonicum* in mice. *J Biomed Res* 2011; 25(2): 148-154

29 Kanai K, Hatta T, Nagata S, *et al.* Luteolin attenuates endotoxin-induced uveitis in lewis rats. *J Vet Med Sci* 2016; 78(8): 1229-1235

30 Hytti M, Piippo N, Korhonen E, *et al.* Fisetin and luteolin protect human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress-induced cell death and regulate inflammation. *Sci Rep* 2015; 5: 17645

31 Liu XB, Liu F, Liang YY, *et al.* Luteolin delays photoreceptor degeneration in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Neural Regen Res* 2021; 16(10): 2109-2120

32 李茜, 王红星, 傅强, 等. 木犀草素对视网膜缺血-再灌注损伤 (RIRI)大鼠 TLR4/Syk/NF- κ B 信号通路及视网膜的影响. *眼科新进展* 2021; 41(4): 311-316

2021 中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

期刊名称	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	2334	1	1.442	1	66.8	1
眼科新进展	1324	3	0.809	4	53.8	2
国际眼科杂志	2294	2	0.753	6	52.4	3
中华眼科医学杂志电子版	191	10	0.737	7	50.8	4
中华实验眼科杂志	1162	4	0.914	2	46.0	5
中华眼底病杂志	860	5	0.814	3	30.1	6
临床眼科杂志	464	7	0.413	9	28.2	7
眼科	387	8	0.326	10	24.1	8
中华眼视光学与视觉科学杂志	726	6	0.786	5	22.8	9
中国斜视与小儿眼科杂志	279	9	0.472	8	16.1	10

摘编自 2021 版《中国科技期刊引证报告》核心版