

白皮杉醇对糖尿病视网膜病变模型大鼠的治疗效果及作用机制

郭丹¹, 杜宁²

引用:郭丹,杜宁. 白皮杉醇对糖尿病视网膜病变模型大鼠的治疗效果及作用机制. 国际眼科杂志 2019;19(12):2026-2030

作者单位:¹(121000)中国辽宁省锦州市,锦州医科大学附属第三医院眼科;²(121000)中国辽宁省锦州市,锦州何氏眼科医院

作者简介:郭丹,本科,主治医师,研究方向:视网膜病变、视力矫正。

通讯作者:郭丹. gzgbx24@163.com

收稿日期:2019-01-24 修回日期:2019-10-31

摘要

目的:探究白皮杉醇对糖尿病视网膜病变模型大鼠的治疗效果及作用机制。

方法:建立糖尿病视网膜病变模型,随机分为模型组、常规用药组、低剂量和高剂量白皮杉醇组各10只。模型组使用100mg/kg的生理盐水灌胃,常规用药组使用100mg/kg的依帕司他灌胃,低剂量、高剂量白皮杉醇组分别使用100、200mg/kg白皮杉醇灌胃。使用光学显微镜观察五组大鼠视网膜组织,Western blot检测五组大鼠视网膜组织中Bax、Bcl-2蛋白的表达,酶联免疫吸附试验法检测五组大鼠视网膜组织VEGF、HIF-1 α 、ANG II、Ang-1、Ang-2、Tie-2水平。

结果:高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中Bax、Ang-1/Ang-2比值(1.76 \pm 0.05、3.16 \pm 0.09)高于低剂量白皮杉醇组(1.01 \pm 0.21、2.98 \pm 0.02)($P<0.05$)。高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中Bcl-2、VEGF、HIF-1 α 、ANG II、Ang-1、Ang-2、Tie-2水平(0.37 \pm 0.06ng/mL、121.89 \pm 5.45ng/mL、0.38 \pm 0.01pg/mL、7.58 \pm 0.10ng/mL、8.56 \pm 0.04 μ g/L、3.24 \pm 0.25 μ g/L、3.00 \pm 0.04 μ g/L)低于低剂量白皮杉醇组(0.96 \pm 0.21ng/mL、140.25 \pm 8.10ng/mL、0.42 \pm 0.02pg/mL、8.12 \pm 0.09ng/mL、9.10 \pm 0.46 μ g/L、4.12 \pm 0.23 μ g/L、3.46 \pm 0.15 μ g/L)($P<0.05$)。

结论:白皮杉醇通过作用于Ang/Tie受体信号通路,抑制氧化应激损伤、新生血管的生成,有效保护糖尿病视网膜病变大鼠的视网膜组织,且呈剂量依赖,为临床上治疗糖尿病视网膜病变的治疗提供了理论依据。

关键词:白皮杉醇;糖尿病视网膜病变;血管生成素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.12.06

Therapeutic effect and mechanism of paclitaxel on diabetic retinopathy model rats

Dan Guo¹, Ning Du²

¹Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of

Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China; ²Jinzhou He Eye Hospital, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Dan Guo. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China. gzgbx24@163.com

Received:2019-01-24 Accepted:2019-10-31

Abstract

• AIM: To explore the effect and mechanism of paclitaxel on diabetic retinopathy model rats.

• METHODS: The diabetic retinopathy model was established and randomly divided into model group, routine drug group, low dose and high dose picetaxel group with 10 rats each. In the model group, 100mg/kg normal saline was used for gavage, while in the conventional group, 100mg/kg epalrestat was used for gavage. The low dose and high dose picetaxel groups were given 100 and 200mg/kg picetaxel respectively. The retina tissue of five groups of rats was observed by optical microscope, Western blot was used to detect the expression of Bax and Bcl-2 protein, and enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of VEGF, HIF-1 α , ANG II, Ang-1, Ang-2 and Tie-2.

• RESULTS: The ratio of Bax and Ang-1/Ang-2 in the retina of the high dose group was (1.76 \pm 0.05, 3.16 \pm 0.09) higher than that of the low dose group (1.01 \pm 0.21, 2.98 \pm 0.02) ($P<0.05$). The levels of Bcl-2, VEGF, HIF-1 α , ANG II, Ang-1, Ang-2, and Tie-2 in high dose picetaxel group were (0.37 \pm 0.06, 121.89 \pm 5.45ng/mL, 0.38 \pm 0.01pg/mL, 7.58 \pm 0.10ng/mL, 8.56 \pm 0.04 μ g/L, 3.24 \pm 0.25 μ g/L, 3.00 \pm 0.04 μ g/L) respectively lower than the lower levels (0.96ng/mL, 0.42 \pm 0.02pg/mL, 8.12 \pm 0.09ng/mL, 9.10 \pm 0.46 μ g/L, 4.12 \pm 0.23 μ g/L, 3.46 \pm 0.15 μ g/L) ($P<0.05$).

• CONCLUSION: Paclitaxel can inhibit oxidative stress injury and angiogenesis by acting on Ang/Tie receptor signaling pathway, effectively protect retinal tissue of diabetic retinopathy rats in a dose-dependent manner, which provides a theoretical basis for clinical treatment of diabetic retinopathy.

• KEYWORDS: paclitaxel; diabetic retinopathy; angiopoietin

Citation: Guo D, Du N. Therapeutic effect and mechanism of paclitaxel on diabetic retinopathy model rats. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(12):2026-2030

0 引言

视网膜病变是糖尿病眼病中最为严重的可致盲的一种并发症,随着糖代谢发生紊乱,会引起视网膜微血管系统损伤,最终发生血管周细胞凋亡、血管舒缩调节功能异常等视网膜病理改变^[1-2]。临床上对于糖尿病视网膜病变的治疗虽然能有效对患者视网膜进行保护,但效果往往不太理想。白皮杉醇属于白藜芦醇的衍生物,具有较强的清除自由基、抗氧化的作用^[3]。有研究表明,血管生成素-2(Ang-2)/Tie-2受体信号系统在糖尿病视网膜病变的发生和发展中有着重要的作用,且参与视网膜病变血管增殖^[4]。在本实验中,运用白皮杉醇对糖尿病视网膜病变大鼠进行干预,探究其对糖尿病视网膜病变的治疗效果及作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 研究动物:选择50只SD健康雄性大鼠,由广西医科大学实验动物中心提供。大鼠年龄为6~10(平均 7.8 ± 0.5)周龄,体质量为220~240(平均 228.4 ± 21.5)g,饲养温度为22℃~25℃,室内湿度35%~40%,饲养室定时进行紫外线照射消毒。统一喂给标准饲料,允许自由活动,饲养时间为1wk。本研究所做实验均获得伦理委员会批准,符合实验动物管理条例。

主要药物和试剂:白皮杉醇(购自于成都曼思特生物科技有限公司),B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)单克隆抗体(上海振普生物科技有限公司,bsm-33411M),Bax单克隆抗体(北京博奥森生物科技有限公司,bsm-33279M),血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体(上海群己生物科技有限公司,H00007422-M05),缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)单克隆抗体(上海恒斐生物科技有限公司,K000487P),血管紧张素II(ANG II)单克隆抗体(上海蕊试生物技术有限公司,CS-ELISA1280),血管生成素-1(Ang-1)单克隆抗体(上海群己生物科技有限公司,H00000283-M05),血管生成素-2(Ang-2)单克隆抗体(武汉博欧特生物科技有限公司,orb77073),Tie-2单克隆抗体(上海沪震实业有限公司,hz126Ra21);HE染色剂、PBS缓冲液(武汉博士德生物工程有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 建模及分组 随机选取50只健康SD大鼠中10只作为对照组,其余40只大鼠建立糖尿病视网膜病变模型。建模过程中对照组大鼠使用基础饲料进行喂养,其余40只大鼠使用高脂高糖的饲料喂养。8wk后,所有大鼠均禁食12h,高脂高糖饲料喂养的40只大鼠腹腔注射40mg/kg的链脲佐菌素,对照组大鼠注射等体积的生理盐水。3d后采取断尾措施,采集大鼠尾部静脉血进行血糖检测,血糖值 ≥ 16.7 mmol/L,尿糖为3+,说明糖尿病模型大鼠建造成功,最终建模成功38只。所有大鼠给予基础饲料进行喂养,自由活动4wk后,观察大鼠眼底出现明显的视网膜出血或者渗出、毛细血管扩张及动静脉异常等情况,说明糖尿病视网膜病变模型大鼠建模成功,最终糖尿病视网膜病变模型建模成功35只。将建模成功的糖尿病视网膜病变大鼠随机分为模型组8只、常规用药组9只、低剂量白皮杉醇组9只、高剂量白皮杉醇组9只。

1.2.2 药物干预 在糖尿病视网膜病变模型建模成功后,

对五组大鼠进行药物干预。常规用药组大鼠使用依帕司他进行灌胃,剂量为100mg/kg;低剂量白皮杉醇组、高剂量白皮杉醇组大鼠参照杜倩等^[5]研究实验中使用白皮杉醇治疗青光眼大鼠的剂量分别使用剂量为100、200mg/kg的白皮杉醇行灌胃治疗。对照组、模型组大鼠给予剂量为100mg/kg的生理盐水灌胃。五组大鼠均1次/d,连续给药4wk。

1.2.3 样本采集 在对大鼠干预4wk后,腹腔注射戊巴比妥麻醉处死,取大鼠视网膜组织,左眼视网膜组织使用4%多聚甲醛固定,常温下使用15%的EDTA脱钙,脱水后进行石蜡包埋,制作3 μ m的组织切片,行后续病理学观察。右眼视网膜组织,在液氮冰冻保存。

1.2.4 病理学观察 对五组大鼠切片样本进行染色处理,使用二甲苯进行常规脱蜡处理2次,每次5min,然后在梯度乙醇下水化处理3min,自来水冲洗1次;使用苏木素染色5min,自来水冲洗1次;使用浓度为1%的盐酸-乙醇分化处理30s,在0.2%氨水中返蓝处理2min,自来水冲洗1次;在浓度0.5%伊红染色10min,自来水冲洗1次;使用梯度乙醇进行脱水处理,最后用中性树脂进行封片,使用光学显微镜进行图像分析。

1.2.5 Western blot 检测五组大鼠视网膜组织中 Bax、Bcl-2蛋白的表达 取液氮中保存的视网膜组织,研磨后加入蛋白缓冲液,进行常规蛋白提取,BCA测定蛋白浓度。取20 μ g/孔蛋白质,通过10%的SDS-PAGE凝胶进行电泳,转膜结束之后,将电转膜浸泡在10%的牛奶中,在37℃环境下的摇床上封闭1.5h;与一抗结合,加入TBST稀释一抗(1:1000),在4℃的环境下孵育24h;之后TBST缓冲液清洗处理,与二抗结合在室温下孵育1h,使用TBST缓冲液反复清洗,Tubulin为内参照。加入显影剂将其浸在底物溶液中进行显色,严格按照显影定影试剂盒操作说明书进行。

1.2.6 酶联免疫吸附试验法检测五组大鼠视网膜组织 VEGF、HIF-1 α 、ANG II、Ang-1、Ang-2、Tie-2水平 采用酶联免疫吸附试验,将采集到的标本,取包被液(pH9.5 0.05mol/L CB)适当稀释的抗VEGF、HIF-1 α 、ANG II、Ang-1、Ang-2、Tie-2 0.1mL,添加至聚苯乙烯反应板孔中,加盖后温度4℃24h,次日使用洗涤剂洗涤3次后,甩干。在各孔中加入稀释液(pH7.4, 0.02mol/L Tris-HCl缓冲液)稀释的待测标本0.1mL,同时加入阳性和阴性的对照标本,在43℃置60min,将液体移除洗涤3次后,甩干。在各孔中加入VEGF、HIF-1 α 、ANG II、Ang-1、Ang-2、Tie-2的酶标抗体0.1mL,43℃置60min。液体移去后洗涤3次,甩干。在各个孔中加入底物液(0.1mol/L Na₂HPO₄(Na₂HPO₄·12H₂O 35.8g/L)5.14mL,0.05mol/L 枸橼酸(10.5g/L)4.86mL混匀,加入邻苯二胺(OPD)4mg,置棕色小瓶中,临用时加30% H₂O₂,混匀,置黑20min,在各孔中加入2mol/L H₂SO₄ 0.05mL,终止反应。在酶标仪上读取A₄₀₅吸收值。分析VEGF、HIF-1 α 、ANG II、Ang-1、Ang-2、Tie-2水平。

统计学分析:采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步比较均采用LSD-*t*检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

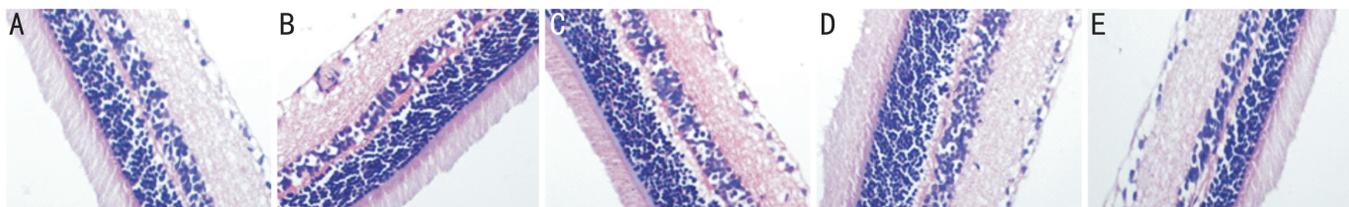


图1 五组大鼠视网膜病理组织学观察图 HE染色($\times 400$) A:对照组; B:模型组; C:常规用药组; D:低剂量白皮杉醇组; E:高剂量白皮杉醇组。

表1 五组大鼠视网膜组织中 Bax、Bcl-2 蛋白相对表达量比较

组别	Bax	Bcl-2
对照组	2.40 \pm 0.56	0.18 \pm 0.02
模型组	0.35 \pm 0.05 ^a	1.26 \pm 0.36 ^a
常规用药组	0.76 \pm 0.04 ^{a,c}	1.12 \pm 0.07 ^{a,c}
低剂量白皮杉醇组	1.01 \pm 0.21 ^{a,c,e}	0.96 \pm 0.21 ^{a,c,e}
高剂量白皮杉醇组	1.76 \pm 0.05 ^{a,c,e,g}	0.37 \pm 0.06 ^{a,c,e,g}
F	5.110	14.208
P	<0.001	<0.001

注:^a P <0.05 vs 对照组; ^c P <0.05 vs 模型组; ^e P <0.05 vs 常规用药组; ^g P <0.05 vs 低剂量白皮杉醇组。

表2 五组大鼠视网膜组织中 VEGF、HIF-1 α 、ANG II 表达水平比较

组别	VEGF (ng/mL)	HIF-1 α (pg/mL)	ANG II (ng/mL)
对照组	107.28 \pm 10.25	0.30 \pm 0.02	6.57 \pm 1.12
模型组	170.53 \pm 15.24 ^a	0.65 \pm 0.26 ^a	9.10 \pm 1.98 ^a
常规用药组	146.25 \pm 12.15 ^{a,c}	0.50 \pm 0.05 ^{a,c}	8.78 \pm 1.56 ^{a,c}
低剂量白皮杉醇组	140.25 \pm 8.10 ^{a,c,e}	0.42 \pm 0.02 ^{a,c,e}	8.12 \pm 0.09 ^{a,c,e}
高剂量白皮杉醇组	121.89 \pm 5.45 ^{a,c,e,g}	0.38 \pm 0.01 ^{a,c,e,g}	7.58 \pm 0.10 ^{a,c,e,g}
F	5.717	16.234	4.032
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a P <0.05 vs 对照组; ^c P <0.05 vs 模型组; ^e P <0.05 vs 常规用药组; ^g P <0.05 vs 低剂量白皮杉醇组。

2 结果

2.1 五组大鼠视网膜病理组织学观察 如图1所示,对五组大鼠视网膜病理组织图进行观察。可见对照组大鼠视网膜表面光滑,内、外核层细胞排列紧密、整齐;模型组大鼠视网膜内界出现明显水肿,内外核层细胞排列不整齐,可见较多的血管内皮细胞突触内界膜;常规用药组大鼠视网膜内界水肿有所减轻,但仍出现内外核层细胞排列不整齐,仍有较多的血管内皮细胞突触内界膜;低剂量白皮杉醇组大鼠视网膜内界膜水肿明显减轻,且血管内皮细胞突触内界膜情况得到改善;高剂量白皮杉醇组大鼠仅出现内核层细胞排列疏松,血管未见明显异常。

2.2 五组大鼠视网膜组织中 Bax、Bcl-2 蛋白相对表达量比较 如表1所示,模型组、常规用药组、低剂量白皮杉醇组、高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 Bax 表达量均低于对照组, Bcl-2 蛋白表达量均高于对照组,差异均有统计学意义(P <0.001);常规用药组、低剂量白皮杉醇组、高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 Bax 表达量均高于模型组, Bcl-2 蛋白表达量均低于模型组,差异均有统计学意义(P <0.05);低剂量白皮杉醇组、高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 Bax 表达量均高于常规用药组, Bcl-2 蛋

白表达量均低于常规用药组,差异均有统计学意义(P <0.05);高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 Bax 表达量高于低剂量白皮杉醇组, Bcl-2 蛋白表达量低于低剂量白皮杉醇组,差异有统计学意义(P <0.05)。

2.3 五组大鼠视网膜组织中 VEGF、HIF-1 α 、ANG II 表达水平比较 如表2所示,模型组、常规用药组、低剂量白皮杉醇组、高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 VEGF、HIF-1 α 、ANG II 表达水平均高于对照组,差异均有统计学意义(P <0.05);常规用药组、低剂量白皮杉醇组、高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 VEGF、HIF-1 α 、ANG II 表达水平均低于模型组,差异均有统计学意义(P <0.05);低剂量白皮杉醇组、高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 VEGF、HIF-1 α 、ANG II 表达水平均低于常规用药组,差异均有统计学意义(P <0.05);高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 VEGF、HIF-1 α 、ANG II 表达水平均低于低剂量白皮杉醇组,差异均有统计学意义(P <0.05)。

2.4 五组大鼠视网膜组织中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 表达水平及 Ang-1/Ang-2 比值比较 如表3所示,模型组、常规用药组、低剂量白皮杉醇组、高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 表达水平均高于对照组, Ang-1/Ang-2 比值低于对照组,差异均有统计学意义

表3 五组大鼠视网膜组织中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 表达水平及 Ang-1/Ang-2 比值比较

 $\bar{x} \pm s$

组别	Ang-1 ($\mu\text{g/L}$)	Ang-2 ($\mu\text{g/L}$)	Tie-2 ($\mu\text{g/L}$)	Ang-1/Ang-2
对照组	7.56 \pm 0.98	2.16 \pm 0.12	2.78 \pm 0.23	3.98 \pm 0.56
模型组	11.59 \pm 1.59 ^a	6.12 \pm 1.00 ^a	4.29 \pm 0.78 ^a	1.70 \pm 0.10 ^a
常规用药组	10.12 \pm 0.98 ^{a,c}	5.26 \pm 0.67 ^{a,c}	3.99 \pm 0.67 ^{a,c}	2.10 \pm 0.31 ^{a,c}
低剂量白皮杉醇组	9.10 \pm 0.46 ^{a,c,e}	4.12 \pm 0.23 ^{a,c,e}	3.46 \pm 0.15 ^{a,c,e}	2.98 \pm 0.02 ^{a,c,e}
高剂量白皮杉醇组	8.56 \pm 0.04 ^{a,c,e,g}	3.24 \pm 0.25 ^{a,c,e,g}	3.00 \pm 0.04 ^{a,c,e,g}	3.16 \pm 0.09 ^{a,c,e,g}
<i>F</i>	9.932	18.760	8.778	16.958
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a*P*<0.05 vs 对照组;^c*P*<0.05 vs 模型组;^e*P*<0.05 vs 常规用药组;^g*P*<0.05 vs 低剂量白皮杉醇组。

(*P*<0.05);常规用药组、低剂量白皮杉醇组、高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 表达水平均低于模型组,Ang-1/Ang-2 比值高于模型组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);低剂量白皮杉醇组、高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 表达水平均低于常规用药组,Ang-1/Ang-2 比值高于常规用药组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 表达水平均低于低剂量白皮杉醇组,Ang-1/Ang-2 比值高于低剂量白皮杉醇组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

3 讨论

糖尿病视网膜病变早期没有明显的症状,对视力的影响不明显,但随着病情的加重,其视网膜病变会累及黄斑,导致眼底出血、黄斑水肿、眼底血管闭塞等情况的发生,严重影响着糖尿病视网膜病变患者的视力,甚至导致患者失明^[6-7]。目前常规西药治疗糖尿病视网膜病变的效果并不理想,因此本研究为寻找有效治疗糖尿病视网膜病变的药物,建立糖尿病视网膜病变模型大鼠,使用白皮杉醇对其干预,探究其治疗效果及作用机制。

白皮杉醇是主要存在于大黄、甘蔗、葡萄中的一种多酚化合物,有研究表明,白皮杉醇不仅具有抗氧化、清除自由基的作用,还具有抗炎、抗菌、保护心、脑、血管及提高机体免疫力的作用^[8-9]。在本研究中,对糖尿病视网膜病变模型大鼠进行干预,结果显示,白皮杉醇能够有效保护其视网膜,改善炎症反应,且呈现剂量依赖,高剂量的白皮杉醇改善糖尿病视网膜病变的程度高于低剂量白皮杉醇。

糖尿病视网膜病变均伴随着神经损伤,其在高血糖、应激反应谷氨酰胺代谢障碍有着重要的意义^[10]。本研究发现糖尿病视网膜病变大鼠视网膜组织中 VEGF、Bax、Bcl-2 水平存在异常表达,与刘舒静等^[11]、谢安明等^[12]、宋丽君等^[13]、董白霞等^[14]研究认为糖尿病视网膜病变患者视网膜损伤与 VEGF、Bax、Bcl-2 水平表达异常有关的结果一致,对糖尿病视网膜病变模型大鼠使用药物干预后,VEGF、Bax、Bcl-2 水平表达异常情况显著改善,但使用白皮杉醇干预的大鼠 VEGF、Bax、Bcl-2 水平表达改善程度高于常规药物干预的大鼠,且剂量越高改善越明显,此结果说明高剂量的白皮杉醇通过改善 VEGF、Bax、Bcl-2 水平表达的异常表达而对视网膜进行保护。此结果与张会岭等^[15]研究中认为药物干预后通过改善大鼠 Bax、Bcl-2

异常表达起到保护视网膜的作用研究一致。

另外有研究显示,HIF-1 α 、ANG II 参与糖尿病视网膜病变的发生、发展^[16-17]。在本研究中,对五组大鼠视网膜组织中 HIF-1 α 、ANG II 表达水平进行检测,结果显示,糖尿病视网膜病变大鼠其 HIF-1 α 、ANG II 表达水平显著高于对照组大鼠,使用药物进行干预后,高剂量白皮杉醇组大鼠视网膜组织中 HIF-1 α 、ANG II 的表达水平显著降低,说明高剂量白皮杉醇干预能够有效抑制 HIF-1 α 、ANG II 的异常表达,进而抑制炎症反应。

糖尿病视网膜病变后期患者会出现视网膜脱离,Ang/Tie 受体信号系统参与其发展。Ang-2 可同时拮抗 Ang-1 和促进血管内皮结构的稳定,从而对血管基底膜进行限制^[18-19]。本研究结果显示糖尿病视网膜病变大鼠视网膜组织中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 出现异常的表达,张冬花^[20]在其研究中认为糖尿病视网膜病变患者视网膜组织中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 表达水平均显著高于对照组。本研究进一步观察对糖尿病视网膜病变大鼠药物干预后 Ang-1、Ang-2、Tie-2 表达水平,结果显示,高剂量白皮杉醇能够有效改善大鼠视网膜组织中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 的异常表达,可能是由于高剂量白皮杉醇通过作用于 Ang/Tie 受体信号通路而抑制 Ang-1、Ang-2、Tie-2 的异常表达,从而起到抑制氧化应激损伤及新生血管的生成。

综上所述,白皮杉醇能够有效保护糖尿病视网膜病变大鼠的视网膜组织,通过作用于 Ang/Tie 受体信号通路,抑制炎症因子 VEGF、HIF-1 α 、ANG II 的异常表达,抑制氧化应激损伤、新生血管的生成,且呈剂量依赖,高剂量效果更加显著,为临床上治疗糖尿病视网膜病变提供了理论依据。

参考文献

- Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Prim Care* 2015;42(3):451-464
- 陶丹,梅妍.糖尿病视网膜病变的病理生理学研究. *糖尿病天地* 2018;15(7):151-152
- 李晓霞,晏日安,段翰英,等.白皮杉醇的合成. *精细化工* 2011;28(5):475-478
- 王兴木,尤巧英. Ang-2/Tie、VEGF 与 2 型糖尿病视网膜病变关系的研究. *中华全科医学* 2014;12(9):1391-1393
- 杜倩,侯旭,李剑波,等.白皮杉醇对青光眼大鼠视网膜神经节细胞的保护作用. *眼科新进展* 2017;37(6):527-530,547
- 刘玉华,高玲.糖尿病视网膜病变治疗研究现状、问题与展望. *中华眼底病杂志* 2016;32(2):206-210

7 赵姝芝,李涛,郑冰清等.糖尿病视网膜病变相关“代谢记忆”的研究进展.中华眼底病杂志 2013;29(1):103-106
8 李青春,邢怡桥,李岱,等.白藜芦醇对糖尿病大鼠视网膜 Bcl-2 和 Bax 表达的影响.实用医学杂志 2018;34(8):1223-1226
9 何勇,刘德慧,吴荣艳,等.白皮杉醇对早期糖尿病肾病大鼠肾脏的影响.中国病理生理杂志 2017;33(8):1528-1531
10 陈庆中,江枫,毛春洁,等.血管内皮生长抑制因子在糖尿病视网膜病变大鼠中的表达.中华眼底病杂志 2014;30(2):180-186
11 刘舒静,万光明,梁申芝,等.血清骨膜蛋白、血管内皮生长因子与糖尿病视网膜病变的关系.眼科新进展 2018;38(6):563-565
12 谢安明,王雅君,崔丽珺,等.血管内皮祖细胞与 VEGF 对增生性糖尿病视网膜病变新生血管形成的影响.西安交通大学学报(医学版) 2013;34(2):233-236
13 宋丽君,王艺,陈迪,等.糖尿病大鼠早期视网膜形态观察和 Bcl-2、Bax 及 VEGF 表达的意义.国际眼科杂志 2018;18(11):1951-1957

14 董白霞,包永琴,王振东,等.VEGF、flk-1、bax、bcl-2 在不同类型 DR 大鼠模型视网膜组织中表达变化的观察.河北医科大学学报 2016;37(11):1289-1293,1365
15 张会岭,张春阳,晁英,等.前列地尔对糖尿病大鼠视网膜 Bcl-2、Bax 表达的影响.实用预防医学 2016;23(12):1519-1522
16 张梅,李春霞.HIF-1 α 与自噬在糖尿病视网膜病变中的相关性研究现状.临床眼科杂志 2017;25(5):471-474
17 张剑,孙昊,任永波,等.糖尿病视网膜病变患者血清内脂素水平变化与血管紧张素 II 的关系.中国误诊学杂志 2011;11(34):8356
18 尤巧英,朱麒钱,斯徐伟,等.血管生成素及其 Tie-2 受体与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究.中华内分泌代谢杂志 2011;27(8):639-641
19 陈桦,曾莉.Ang-1 治疗大鼠糖尿病视网膜病变的实验研究.南昌大学学报(医学版) 2010;50(2):7-11
20 张冬花.糖尿病视网膜病变患者血清 VEGF 和 Ang-2 的测定及意义.中国现代医学杂志 2013;23(1):75-77