

五苓散对糖尿病视网膜膜病变大鼠血-视网膜屏障的保护作用

陈茜¹, 王菁², 魏伟²

引用: 陈茜, 王菁, 魏伟. 五苓散对糖尿病视网膜膜病变大鼠血-视网膜屏障的保护作用. 国际眼科杂志 2019; 19(2): 204-208

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 81774370)

作者单位: ¹(210029) 中国江苏省南京市, 南京中医药大学第一临床医学院; ²(210029) 中国江苏省南京市, 南京中医药大学附属江苏省中医院眼科

作者简介: 陈茜, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 魏伟, 博士研究生, 主任中医师, 研究方向: 眼底病. 13951776603@163.com

收稿日期: 2018-07-27 修回日期: 2018-12-28

摘要

目的: 探讨五苓散对糖尿病视网膜膜病变 (DR) 大鼠血-视网膜屏障的保护作用及其机制。

方法: SD 雄性大鼠 50 只随机分为空白组、模型组、高剂量组、低剂量组、阳性对照组, 每组 10 只, 采用高脂高糖饮食联合腹腔注射链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠模型。高剂量组和低剂量组大鼠采用五苓散水煎液灌胃, 模型组和空白组大鼠采用等量生理盐水灌胃, 阳性对照组大鼠右眼球内注射康柏西普。给药 12wk 后, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测大鼠血清 C 反应蛋白 (CRP) 和可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1) 表达水平, HE 染色观察视网膜组织结构, 伊文思蓝 (EB) 渗漏试验观察大鼠血-视网膜屏障通透性, 免疫组织化学法检测血管内皮生长因子 (VEGF) 在视网膜中的表达。

结果: 模型组大鼠空腹血糖水平和视网膜组织 EB 渗透量、CRP 和 sICAM-1 表达均较空白组明显升高, 高剂量组大鼠视网膜组织 EB 渗透量、CRP 和 sICAM-1 表达均低于低剂量组和阳性对照组 (均 $P < 0.05$)。模型组大鼠视网膜神经节细胞层结构紊乱, 视网膜水肿, VEGF 表达明显升高; 与低剂量组和阳性对照组比较, 高剂量组大鼠视网膜组织神经节细胞排列较清晰, 水肿减轻。

结论: 五苓散能有效降低糖尿病大鼠血清炎症因子水平, 降低视网膜组织中 VEGF 的表达, 减轻水肿, 保护血-视网膜屏障。

关键词: 糖尿病视网膜膜病变; 五苓散; 血-视网膜屏障; 炎症反应

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.05

Wu Ling San' protective effect on blood retinal barrier in diabetic rats

Xi Chen¹, Jing Wang², Wei Wei²

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81774370)

¹Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei Wei. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. 13951776603@163.com

Received: 2018-07-27 Accepted: 2018-12-28

Abstract

• **AIM:** To investigate the therapeutic effects and mechanisms of Wu Ling San on retinopathy in diabetic rats.

• **METHODS:** The rats with hyperglycemia were divided into five groups: model group, Wu Ling San high dose group, low dose group, positive control group and normal groups each group of ten. After oral administration for 12wk, the expression of ICAM-1 and CRP in the serum of rats were measured by ELISA. After HE staining, retinal structure was observed under the light microscope. Blood retinal vascular barrier permeability was measured by Evans blue. The vascular endothelial growth factor (VEGF) expression of retinal tissue were observed by immunohistochemistry

• **RESULTS:** Compared with the normal group, the expression of CRP, ICAM-1 and the EB content in diabetic group were increased. The contents of CRP and ICAM-1 and EB permeability in Wu Ling San high dose group were lower than low dose group and positive control group (all $P < 0.05$). There are retinal ganglion cell layer disorder, retinal edema, and positive VEGF immunohistochemistry expression in the diabetic group. Wu Ling San high dose group can improve retinal structure and reduce retinal edema.

• **CONCLUSION:** Wu Ling San can effectively reduce the expression of inflammatory cytokine, VEGF and retina edema in diabetic retinopathy rats, and also can improve the retinal microvascular in order to protect diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; Wu Ling San; blood retinal vascular barrier; inflammation

Citation: Chen X, Wang J, Wei W. Wu Ling San' protective effect on blood retinal barrier in diabetic rats. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(2): 204-208

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,也是导致全球视力障碍和致盲的主要原因之一^[1]。我国糖尿病高发,据统计患病人数已超过1亿,有关DR的研究也成为相关领域的研究热点^[2]。DR早期病理变化是血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)结构及功能的破坏^[3]。近年来,关于中医药防治DR的研究已取得重要进展,主要是通过改善血-视网膜屏障的通透性、视网膜水肿、血供等进行综合治疗,在临床治疗中被广泛认可。五苓散是仲景名方,在《伤寒论》中五苓散原治蓄水证,涉及全身水液代谢问题,对于血-视网膜屏障通透性的变化,治宜利水渗湿为主,兼以温阳化气之法。长期临床应用证实,五苓散对DR引起的血-视网膜屏障的破坏有较好的治疗效果^[4]。本研究通过构建糖尿病大鼠模型,观察五苓散对模型大鼠视网膜血管渗透量的影响,初步探讨五苓散对血-视网膜屏障的保护机制。

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物:12周龄 SPF 级 SD 大鼠 50 只,雄性,购自南通大学实验动物中心[许可证号:SCXK(苏)2014-0001]。主要试剂:五苓散(江苏省中医院);康柏西普(朗沐);链脲佐菌素(STZ)、伊文思蓝(EB,美国 Sigma 公司);大鼠可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(江苏科晶生物科技有限公司);大鼠 C 反应蛋白(CRP)ELISA 试剂盒、兔抗鼠血管内皮生长因子(VEGF)抗体(武汉博士德公司)。主要仪器:酶标仪(2300, EnSpire);微量进样器(5 μ L,上海高鸽);血糖仪(索莱宝);石蜡切片机(RM2135,德国 Leica);组织脱水机(ASF30,德国 Leica)。本研究经江苏省中医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及造模 SD 雄性大鼠 50 只适应性饲养 1wk 后,随机分为空白组、模型组、高剂量组、低剂量组、阳性对照组,每组 10 只。模型组、高剂量组、低剂量组、阳性对照组大鼠高脂高糖饲养 2wk 后,按照体质量腹腔注射 STZ 50mg/kg,72h 后尾静脉取血,血糖 ≥ 16.7 mmol/L、尿糖在+++以上者则认为糖尿病大鼠造模成功。空白组大鼠正常饮食饲养 2wk 后行等量柠檬酸钠缓冲液腹腔注射。造模成功后,所有大鼠均正常摄食、饮水。

1.2.2 药物处理 本研究所使用的五苓散由猪苓:泽泻:白术:茯苓:桂枝=3:3:3:3:2 组成,将药物浸泡 30min 后煮沸 1h,取出药物,将药物残渣加入水后再煮沸 1h,将两次药物混合后浓缩至生药含量 1g/mL 的药液。造模成功 1mo 后,按照大鼠正常剂量为人的 6.3 倍计算,经换算高剂量组和低剂量组大鼠分别按 0.74、1.5g/kg 剂量灌胃给药,1次/d,连续灌胃 12wk。模型组和空白组大鼠采用等量生理盐水灌胃。阳性对照组大鼠右眼球内使用微量进样器注射康柏西普 3 μ L^[5]一次。所有处理过程均由固定科研人员完成。

1.2.3 血糖和体质量监测 分别于给药 0、2、4、6、8、10、12wk,测量每组大鼠的体质量和空腹血糖水平。

1.2.4 ELISA 法检测大鼠血清 sICAM-1 和 CRP 的含量 药物处理 12wk 后,大鼠眼眶取血并收集血清。参考试剂盒说明书,将各组大鼠血清加入酶标板上,37 $^{\circ}$ C 培养

箱中孵育 30min,洗涤,加入酶标试剂,孵育,洗涤,每孔先后加入显色剂 A 和 B,轻轻震荡混匀,37 $^{\circ}$ C 避光显色 10min,加终止液 50 μ L,450nm 波长处测量各孔的吸光度值,根据标准曲线换算大鼠血清 sICAM-1 和 CRP 的含量。

1.2.5 EB 渗漏试验观察大鼠血-视网膜屏障通透性 药物处理 12wk 后,每组随机选取 4 只大鼠麻醉后尾静脉注射 EB 溶液 45mg/kg,循环 2h 后处死大鼠,显微镜下取出右眼球并分离出视网膜,4 $^{\circ}$ C 过夜后晾干称重,将大鼠视网膜与 150 μ L 甲酰胺于 70 $^{\circ}$ C 孵育 18h。低温离心后取上清液,酶标仪测定 620nm 和 740nm 下样品的吸光度(OD)值,并计算差值(净吸光度值),用视网膜干重(mg)标准化 EB(ng)含量。每个样品测量 3 次取平均值。

1.2.6 HE 染色观察视网膜组织 药物处理 12wk 后,每组随机选取 3 只大鼠麻醉处死,摘取右眼球,用 10% 甲醛固定、脱水、透明、浸蜡石蜡包埋,切厚度为 4 μ m 的切片。脱蜡后的视网膜经苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察视网膜各层结构并拍照。

1.2.7 免疫组织化学染色法观察视网膜 VEGF 表达 药物处理 12wk 后,每组随机选取 3 只大鼠麻醉处死,视网膜石蜡切片制作方法同 1.2.6。石蜡切片经 PBS 冲洗,3% 过氧化氢 37 $^{\circ}$ C 孵育 5~10min 以消除内源性过氧化物酶活性,室温下蛋白封闭液封闭 5min,VEGF 抗体(1:200)4 $^{\circ}$ C 封闭过夜,加 HRP 标记的广谱二抗,DAB 显色,苏木精复染,封片。显微镜下观察并采用 Image-Pro Plus6.0 图像分析软件测定免疫组化视网膜组织累积光密度(integrated optical density, IOD)。

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和重复测量数据的方差分析,进一步比较均采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 五苓散对大鼠体质量和血糖水平的影响 药物处理前后,各组大鼠体质量和血糖水平比较,差异有统计学意义(体质量: $F_{\text{时间}} = 143.953, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组间}} = 210.282, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 280.769, P_{\text{交互}} < 0.001$;血糖: $F_{\text{时间}} = 3.583, P_{\text{时间}} = 0.007; F_{\text{组间}} = 939.474, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 2.783, P_{\text{交互}} = 0.003$)。给药 0wk,模型组、高剂量组、低剂量组、阳性对照组大鼠体质量、血糖水平与空白组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明造模成功。随着时间的延长,模型组大鼠体质量呈下降趋势,高剂量组、低剂量组、阳性对照组大鼠体质量变化不明显。给药 10、12wk,高剂量组大鼠体质量高于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随着时间的延长,模型组大鼠血糖水平无明显变化。给药 10、12wk,高剂量组大鼠血糖水平低于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、2。

2.2 各组大鼠血清 sICAM-1 和 CRP 的含量 模型组大鼠血清 sICAM-1 和 CRP 含量均明显高于空白组,高剂量组、低剂量组、阳性对照组大鼠血清 sICAM-1 和 CRP 含量均显著低于模型组,高剂量组大鼠血清 sICAM-1 和 CRP 含量均低于低剂量组和阳性对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。低剂量组大鼠血清 sICAM-1 和 CRP 含量高于阳性对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

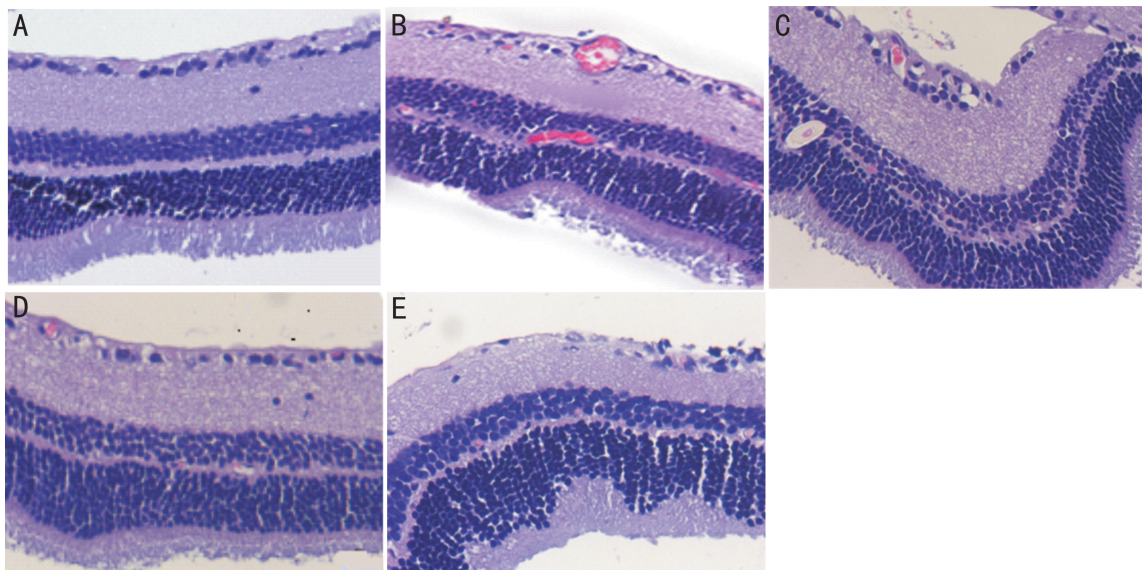


图1 HE染色观察各组大鼠视网膜组织($\times 400$) A:空白组;B:模型组;C:低剂量组;D:高剂量组;E:阳性对照组。

表1 各组大鼠体质量比较

($\bar{x} \pm s, g$)

组别	只数	给药 0wk	给药 2wk	给药 4wk	给药 6wk	给药 8wk	给药 10wk	给药 12wk
空白组	10	335.43 \pm 15.15	375.45 \pm 18.40	406.03 \pm 18.51	434.83 \pm 17.45	462.30 \pm 17.29	493.59 \pm 23.71	531.22 \pm 21.79
模型组	10	266.11 \pm 19.56	246.29 \pm 18.72	235.36 \pm 18.16	236.10 \pm 16.99	225.81 \pm 16.49	217.30 \pm 15.83	216.03 \pm 17.48
高剂量组	10	248.79 \pm 20.34	232.88 \pm 19.26	227.56 \pm 23.29	233.78 \pm 21.83	239.81 \pm 20.97	247.62 \pm 6.06 ^a	248.58 \pm 23.36 ^a
低剂量组	10	250.54 \pm 19.92	230.61 \pm 19.28	224.56 \pm 23.24	227.17 \pm 22.79	232.79 \pm 21.80	233.48 \pm 20.23	237.01 \pm 18.67
阳性对照组	10	246.86 \pm 17.72	227.11 \pm 16.55	221.14 \pm 21.59	222.50 \pm 23.79	222.61 \pm 21.91	224.66 \pm 20.72	228.51 \pm 17.48

注:^a $P < 0.05$ vs 模型组。

表2 各组大鼠血糖水平比较

($\bar{x} \pm s, mmol/L$)

组别	只数	给药 0wk	给药 2wk	给药 4wk	给药 6wk	给药 8wk	给药 10wk	给药 12wk
空白组	10	5.76 \pm 0.41	5.79 \pm 0.55	5.71 \pm 0.46	5.59 \pm 0.52	5.17 \pm 0.56	5.16 \pm 0.39	5.54 \pm 0.33
模型组	10	28.11 \pm 2.61	28.56 \pm 1.99	27.97 \pm 2.32	28.10 \pm 2.03	27.55 \pm 2.61	28.00 \pm 2.32	28.25 \pm 1.56
高剂量组	10	29.34 \pm 2.50	28.15 \pm 1.80	27.54 \pm 2.12	26.90 \pm 2.44	25.99 \pm 1.66	25.64 \pm 1.81 ^a	25.56 \pm 2.48 ^a
低剂量组	10	27.54 \pm 2.52	26.75 \pm 1.82	25.71 \pm 2.34	27.67 \pm 1.62	26.96 \pm 1.63	27.00 \pm 1.28	26.83 \pm 2.47
阳性对照组	10	27.66 \pm 2.27	27.06 \pm 2.51	26.69 \pm 1.79	27.01 \pm 1.91	27.20 \pm 2.33	27.4 \pm 1.60	27.25 \pm 2.46

注:^a $P < 0.05$ vs 模型组。

表3 各组大鼠血清 sICAM-1 和 CRP 的含量

$\bar{x} \pm s$

组别	只数	ICAM-1($\mu g/g$)	CRP(ng/mL)
空白组	10	4.30 \pm 0.23	1.61 \pm 0.40
模型组	10	14.33 \pm 0.22	5.30 \pm 0.32
高剂量组	10	11.31 \pm 1.42	3.71 \pm 0.40
低剂量组	10	11.94 \pm 1.54	4.13 \pm 0.16
阳性对照组	10	11.84 \pm 1.61	4.05 \pm 0.24
<i>F</i>		91.561	230.78
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 大鼠血-视网膜屏障的通透性 空白组、模型组、高剂量组、低剂量组、阳性对照组大鼠视网膜组织 EB 渗透量分别为 4.21 \pm 0.43、23.68 \pm 0.43、13.71 \pm 2.78、15.77 \pm 4.15、15.18 \pm 2.23ng/mg, 差异有统计学意义($F = 34.446, P < 0.001$)。模型组大鼠视网膜组织 EB 渗透量明显高于空白组, 高剂量组、低剂量组、阳性对照组大鼠视网膜组织 EB 渗透量均较模型组减少, 差异均有统计学意义($P <$

0.05)。高剂量组大鼠视网膜组织 EB 渗透量低于低剂量组和阳性对照组, 阳性对照组低于低剂量组, 但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 大鼠视网膜组织病理学检查结果 空白组大鼠视网膜各层结构清晰, 细胞形态正常, 排列有序(图 1A); 模型组大鼠视网膜神经节细胞层排列紊乱, 呈空泡样, 内、外核层水肿, 出现空泡样改变, 可见血管样结构(图 1B); 低剂量组大鼠视网膜神经节细胞见较小空泡, 各层组织见轻度水肿, 内、外核层细胞排列较疏松、紊乱, 可见较大空泡(图 1C); 高剂量组大鼠视网膜各层结构和排列较清晰, 水肿减轻, 较模型组明显改善(图 1D); 阳性对照组大鼠视网膜神经节细胞排列紊乱、水肿、溶解, 外核层细胞间明显水肿、排列疏松、紊乱(图 1E)。

2.5 各组大鼠视网膜 VEGF 表达情况 空白组大鼠视网膜中有少量 VEGF 表达; 模型组大鼠视网膜各层均有 VEGF 表达, 视网膜神经节细胞层、内丛状层、内核层及色素上皮层呈深棕黄色; 高剂量组、低剂量组、阳性对照组大鼠视网膜 VEGF 表达下调, 外核层可见(图 2)。空白组、

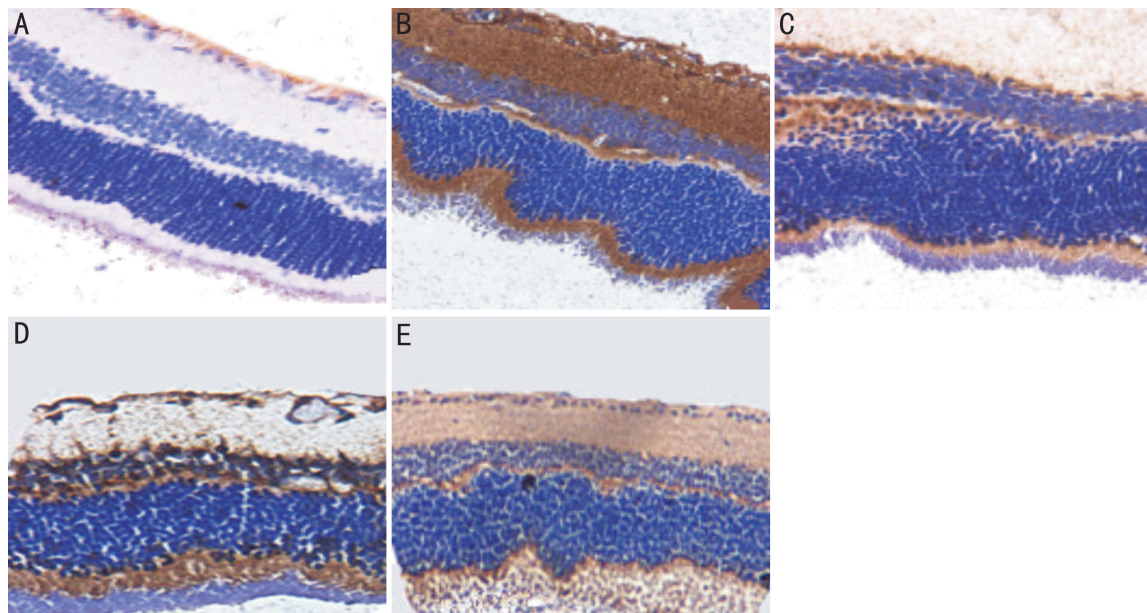


图2 免疫组织化学染色法观察视网膜 VEGF 表达($\times 400$) A:空白组;B:模型组;C:低剂量组;D:高剂量组;E:阳性对照组。

模型组、高剂量组、低剂量组、阳性对照组大鼠视网膜组织 VEGF 累积光密度值分别为 146.2046 ± 45.2672 、 1090.5060 ± 131.2153 、 644.8474 ± 36.4814 、 814.8597 ± 26.5625 、 594.8474 ± 27.3713 , 差异有统计学意义 ($F = 81.163$, $P < 0.001$)。高剂量组、低剂量组、阳性对照组大鼠视网膜中 VEGF 表达量均低于模型组, 高剂量组、阳性对照组大鼠视网膜中 VEGF 表达量均低于低剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 阳性对照组大鼠视网膜中 VEGF 表达量低于高剂量组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

迄今为止, 对于 DR 的发病机制和代谢通路仍未阐明, 炎症反应对 DR 的发展起到关键作用^[6]。机体在持续高糖状态下, 糖基化终末产物 (AGEs) 与其受体 (RAGE) 结合, 激活核转录因子- κ B (NF- κ B) 通道, 使 sICAM-1 表达上调^[7]。白细胞黏附于视网膜血管壁可导致血管通透性增强、内皮细胞损伤和毛细血管无灌注, 故 sICAM-1 水平升高是 DR 最早的病理变化之一^[8]。抑制 sICAM-1 的表达可以明显降低白细胞瘀滞和 BRB 破坏^[9], 延缓 DR 的进展。研究发现, VEGF 表达增加, 影响内皮紧密结合蛋白的功能, 促使 BRB 的破坏, VEGF 和炎症因子之间的相互作用在 DR 和糖尿病性黄斑水肿 (DME) 的发病机制中具有重要的作用^[10]。CRP 是重要的炎症标志物, 是由炎症细胞因子白介素 1 (IL-1)、白介素 6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子 (TNF) 刺激肝细胞和上皮细胞合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物, 目前关于 CRP 与糖尿病关系的研究越来越受到关注^[11]。Nalini 等^[12] 发现在 DR 进展中, 视网膜组织损伤可导致 CRP 水平升高, 与糖尿病无视网膜病变患者比较, DR 患者的炎症因子 (TNF- α 、CRP) 水平升高。此外, CRP 可促进糖尿病患者体内长期持久的低度炎症反应, 进而导致血管内皮损伤, 引起微血管病变^[13]。

DR 属于中医“消渴目病”范畴, 主要病因病机为气阴亏虚、脾肾两虚, 久致痰湿内生, 脉络瘀阻, 目失濡养。消渴目病水湿内停导致气滞血瘀, 进而加剧 DR 的进展, 使患者视力下降。目前, 临床中对于 DR 和静脉阻塞引起的

黄斑水肿的治疗一般采用激光治疗、玻璃体腔注射抗 VEGF 药物和糖皮质激素治疗等, 均取得明显的疗效^[14]。中医认为, 黄斑属脾, 水肿属湿和水停, 故辨证为脾肾虚、水湿内停、水湿上泛证。五苓散经验方中重用泽泻为君, 直达肾与膀胱, 利水渗湿。臣以茯苓、猪苓增强其利水渗湿之力。佐以白术健脾以运化水湿, 桂枝通阳化气, 化气布津。王琦认为五苓散并非专门利尿, 更善于化气布津, 分消水气, 对于水蓄膀胱, 水停体内一部分, 水逆等均可发挥功效^[15]。研究发现, 五苓散穴位敷贴治疗脾阳亏虚型痛风, 治疗 1mo 后, CRP 显著低于治疗前^[16]。

综上所述, 五苓散经验方对大鼠体质量和血糖水平无明显影响, 虽然不能降低高血糖状态, 但是却可以缓解体质量病态性下降。五苓散可以下调血清中炎症因子 (sICAM-1、CRP) 的表达, 降低视网膜组织中 EB 的渗透量, 减轻视网膜水肿, 改善血-视网膜屏障功能, 抑制 DR 进展。但是, 目前关于五苓散对 DR 的治疗作用和机制尚处于初级阶段, 有待进一步的研究。

参考文献

- 1 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, *et al.* Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-564
- 2 Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013;310(9):948-959
- 3 Qaum T, Xu Q, Jousen AM, *et al.* VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2408-2413
- 4 刘婷婷, 毕宏生, 潘雪梅, 等. 复方血栓通胶囊联合五苓散加减在糖尿病视网膜病变围光凝期的应用. *中国中医眼科杂志* 2013;23(6):412-414
- 5 Shan L, Zheng M, Zheng Y, *et al.* Correlation of Vascular Endothelial Growth Factor Production with Photochemical Reaction-induced Retinal Edema. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(24):2944-2950
- 6 Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011;30(5):343-358
- 7 Zhang WB. Anti-inflammatory therapy for diabetic retinopathy. *Immunotherapy* 2011;3(5):609-628
- 8 Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, *et al.* Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001;

158(1):147-152

9 韩月圣,魏文斌.Ranibizumab 玻璃体腔注射后糖尿病黄斑水肿患者中心视网膜厚度相对变化与视力预后的关系.中华实验眼科杂志 2016;34(1):78-84

10 张文博,聂红平.糖尿病视网膜病变与炎症研究进展.中国糖尿病杂志 2016;24(5):475-479

11 Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(19):10836-10841

12 Nalini M, Raghavulu BV, Annapurna A, et al. Correlation of various serum biomarkers with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab*

Syndr 2017;11(Suppl 1):S451-S454

13 Fronczyk A, Mołęda P, Safranow K, et al. Increased concentration of C-reactive protein in obese patients with type 2 diabetes is associated with obesity and presence of diabetes but not with macrovascular and microvascular complications or glycemic control. *Inflammation* 2014;37(2):349-357

14 Wenick AS, Bressler NM. Diabetic macular edema: current and emerging therapies. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012;19(1):4-12

15 倪诚.王琦教授从化气布津论五苓散制方思想及其运用心法.北京中医药大学学报 2011;34(10):699-701

16 陈敏庄,方小林,甘嘉亮,等.五苓散穴位敷贴治疗脾阳亏虚型痛风 35 例.河南中医 2017;37(10):1712-1714

2018 眼科期刊学术影响力指数 (CI) 排名及分区

本刊讯 由中国科学文献计量评价研究中心和清华大学图书馆联合研制、《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社出版的 2018《中国学术期刊影响因子年报》于 2018 年 10 月 25 日在北京会议中心隆重发布。《年报》发布了反映学术期刊影响力的综合评价指标——学术期刊影响力指数 (Academic Journal Clout Index, 简介 CI)。CI 是反映一组期刊中各刊影响力大小的综合指标。《年报》分区选择“影响力指数 (CI)”这一综合指标为依据,对每个学科期刊按影响力指数 (CI) 降序排列,依次按期刊数量平均划分为 4 个区,即 Q1、Q2、Q3、Q4。Q1 区为本学科 CI 指数排名前 25% 的期刊。该指标可以更客观地反映期刊的学术影响力水平在本学科刊群中的相对位置。

2018 眼科期刊学术影响力指数 (CI) 排名及分区

排名	刊名	影响指数 (CI)	分区
1	中华眼科杂志	834.134	Q1
2	眼科新进展	690.578	Q1
3	中华眼底病杂志	628.964	Q1
4	国际眼科杂志中文版	569.517	Q1
5	中华实验眼科杂志	523.491	Q2
6	临床眼科杂志	350.761	Q2
7	中国眼耳鼻喉杂志	324.388	Q2
8	中国中医眼科杂志	275.903	Q3
9	中华眼视光学和视觉科学杂志	233.998	Q3
10	中华眼科医学杂志(电子版)	228.396	Q3
11	眼科	196.298	Q3
12	中华眼外伤职业眼病杂志	195.573	Q3
13	中国斜视与小儿眼科杂志	169.619	Q4
14	眼科学报	150.435	Q4
15	国际眼科纵览	110.913	Q4
16	实用防盲技术	41.805	Q4

摘编自 2018 版《中国学术期刊影响因子年报》