

蒲黄提取物对糖尿病视网膜病变大鼠的保护作用

杨梓超, 王育良, 左 晶

引用: 杨梓超, 王育良, 左晶. 蒲黄提取物对糖尿病视网膜病变大鼠的保护作用. 国际眼科杂志 2021;21(3):406-410

作者单位: (210000) 中国江苏省南京市, 江苏省中医院眼科
作者简介: 杨梓超, 男, 硕士, 住院中医师, 研究方向: 白内障、玻璃体及视网膜疾病。

通讯作者: 王育良, 男, 博士, 主任中医师, 研究方向: 干眼、白内障、青光眼、屈光手术、玻璃体及视网膜疾病. wyl510601@163.com

收稿日期: 2020-04-14 修回日期: 2021-01-26

摘要

目的: 探讨蒲黄提取物对糖尿病视网膜病变(DR)大鼠的保护作用。

方法: 将 50 只 SPF 级大鼠随机分为对照组: 正常饲养; DR 组: 给予等量的生理盐水灌胃; 实验 A 组: 蒲黄提取物 50mg/(kg·d); 实验 B 组: 蒲黄提取物 100mg/(kg·d); 实验 C 组: 蒲黄提取物 200mg/(kg·d)。测定各组大鼠空腹血糖; HE 染色观察各组大鼠视网膜病理学变化; ELISA 检测各组大鼠血清中 IL-6、TNF- α 含量; Western blot 检测视网膜组织 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 蛋白表达水平; qRT-PCR 法检测视网膜组织 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 mRNA 表达水平。

结果: 与对照组相比, DR 组和各实验组大鼠空腹血糖、血清中 IL-6、TNF- α 含量及视网膜组织 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 的蛋白及 mRNA 表达水平均显著升高 ($P < 0.05$); 与 DR 组相比, 各实验组大鼠空腹血糖均有下降, 且实验 B 组和实验 C 组大鼠空腹血糖显著降低 ($P < 0.05$); 此外, 实验 B 组和实验 C 组大鼠血清中 IL-6、TNF- α 含量、视网膜组织 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 的蛋白及 mRNA 表达水平与 DR 组相比均降低 ($P < 0.05$)。HE 结果发现, DR 组大鼠视网膜光感受器细胞层结构被明显破坏, 细胞出现水肿、间隙增宽; 实验 B 组和实验 C 组大鼠视网膜组织病理学均有不同程度改善。

结论: 蒲黄提取物可下调 DR 大鼠炎症水平及 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 的表达, 从而改善视网膜组织病变。

关键词: 蒲黄提取物; 糖尿病视网膜病变; 大鼠; 保护

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.05

Protective effect of Pollen Typhae extract on diabetic retinopathy in rats

Zi-Chao Yang, Yu-Liang Wang, Jing Zuo

Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yu - Liang Wang. Department of

Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. wyl510601@163.com
Received: 2020-04-14 Accepted: 2021-01-26

Abstract

• **AIM:** To investigate the protective effects of Pollen Typhae extract on diabetic retinopathy (DR) in rats.

• **METHODS:** Fifty SPF rats were randomly divided into five groups: control group with normal feeding, DR group was given the same amount of normal saline by gavage, experimental group A with Pollen Typhae extract 50mg/(kg·d), experimental group B with Pollen Typhae extract 100mg/(kg·d) and experimental group C with Pollen Typhae extract 200mg/(kg·d). Determination of fasting blood glucose in rats of each group. HE staining was used to observe the pathological changes of retina of rats in each group. The expression of IL-6 and TNF- α in the serum of rats were measured by ELISA. The VEGF, VEGFR2 and Ang-1 protein expression in retina tissue were observed by Western blot. The VEGF, VEGFR2 and Ang-1 mRNA expression in retinal tissue were observed by qRT-PCR.

• **RESULTS:** Compared with the control group, the fasting blood glucose, the expression of IL-6 and TNF- α in serum and VEGF, VEGFR2 and Ang-1 protein and mRNA expression in retina tissue in DR group and each experimental group were significantly higher ($P < 0.05$). Compared with DR group, fasting blood glucose decreased in all experimental groups, and the fasting blood glucose of experimental groups B and C was significantly decreased than that of DR group ($P < 0.05$). In addition, the contents of IL-6 and TNF- α in serum, the protein and mRNA expression levels of VEGF, VEGFR2 and Ang-1 in retina tissue in experimental group B and group C were significantly lower than those in group DR ($P < 0.05$). The results of HE showed that the structure of retinal photoreceptor cell layer in DR group was obviously destroyed, the cell edema and gap widened, and the retinal histopathology of rat retina in group B and group C were improved in varying degrees.

• **CONCLUSION:** Pollen Typhae extract can down-regulate the level of inflammation and the expression of VEGF, VEGFR2 and Ang-1 in DR rats, so as to improve the retinopathy.

• **KEYWORDS:** Pollen Typhae extract; diabetic retinopathy; rats; protective

Citation: Yang ZC, Wang YL, Zuo J. Protective effect of Pollen Typhae extract on diabetic retinopathy in rats. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(3):406-410

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是由于胰岛素代谢异常所引发的视网膜局部组织缺氧、缺血,导致视网膜病变,是糖尿病最常见的微血管并发症之一,可导致视力障碍及致盲^[1]。DR的基本病理改变是血-视网膜屏障破坏,导致视网膜新生血管生成^[2]。DR的发生、发展与多种生长因子和细胞因子有关,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)是参与DR发生、发展过程中最重要的因子^[3]。血管生成素-1(angiotensin-1, Ang-1)能与VEGF相互调节,维持血管内皮细胞的成熟及稳定,并促进血管生成^[4]。

中药蒲黄具有活血化瘀、抗炎和抗凝等功效,目前临床上已广泛用于治疗2型糖尿病^[5]。有研究表明,蒲黄总黄酮(pollen typhae total flavone, PTF)可通过 β 抑制蛋白2介导的信号传导改善胰岛素诱导的葡萄糖摄取^[6]。然而目前对于蒲黄提取物应用于DR的治疗研究较少,因此本研究通过蒲黄提取物治疗DR大鼠并探讨其保护作用,为临床治疗DR提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选择SPF级雄性大鼠55只,8~12wk,体质量180~240g,购自中国科学院昆明动物研究所,合格证号:SCXK(滇)K2016-0001。本研究通过江苏省中医院实验动物伦理委员会审批。

1.1.2 实验主要试剂与仪器 蒲黄提取物(西安赛奥生物技术有限公司提供);链脲佐菌素(美国Sigma公司);DAB显色试剂盒(碧云天生物科技有限公司);Trizol(美国Invitrogen公司);VEGF、VEGFR2、Ang-1、GAPDH qRT-PCR上下游引物(上海生工公司);兔抗鼠VEGF多克隆抗体、兔抗鼠VEGFR2多克隆抗体、兔抗鼠Ang-1多克隆抗体(均购自北京博奥森生物技术有限公司);山羊抗兔二抗(美国LI-COR公司);ELISA试剂盒(南京建成生物工程研究所)。ACCU-CHEK[®] Mobile逸动型血糖仪与血糖试纸(上海罗氏制药有限公司);ABI 7500型实时荧光定量PCR、Multiskan[™] FC全自动酶标仪、iBright[™] CLI1500成像系统(中国赛默飞世尔科技有限公司);Allegra X-64R高速台式冷冻离心机(美国Beckman Coulter公司);DM750显微镜(德国Leica公司);DW-86L626-80℃超低温冰箱(中国海尔集团公司)。

1.2 方法

1.2.1 建立模型和分组 随机选取45只大鼠给予高脂饲料灌胃14d,采用一次性尾静脉注射链脲佐菌素(STZ;50mg/kg)建立糖尿病模型。于STZ注射72h后测定大鼠空腹血糖,选取空腹血糖 ≥ 16.7 mmol/L的大鼠作为糖尿病大鼠。继续饲养1wk后,随机选择5只大鼠进行HE染色观察视网膜病理变化,视网膜发生病变则表明建模成功。将剩余40只大鼠随机分为DR组(给予等量的生理盐水灌胃)、实验A组[给予50mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃]、实验B组[给予100mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃]和实验C组[给予200mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃],治疗1wk后麻醉处死,采集各组大鼠视网膜及外周血进行后续实验。另选择10只大鼠作为对照组(正常饲养,不做任何处理)。

1.2.2 各组大鼠空腹血糖测定 各组大鼠处理后,尾静脉取血,采用血糖仪检测各组大鼠血糖。

1.2.3 HE染色观察各组大鼠视网膜病理学检查 大鼠麻醉处死后取眼球,去除角膜、晶状体、玻璃体,取出视网膜组织并用0.9%生理盐水漂洗、滤纸、吸干,放入4%多聚甲醛中固定48h,然后进行脱水、石蜡包埋、切片。病理切片厚度为4 μ m。将病理切片放置于65℃烘箱2h后,依次放入二甲苯20min、无水乙醇、95%乙醇、90%乙醇、85%乙醇、75%乙醇、50%乙醇各5min。苏木素、酒精-伊红染色。中性树脂封片,镜下观察视网膜病理改变。

1.2.4 ELISA检测各组大鼠血清中IL-6和TNF- α 含量 将大鼠麻醉处死,眼球取血2mL,静置30min后4℃,4000r/min离心10min,取上清,并按照试剂盒说明书分别检测各组大鼠血清中IL-6、TNF- α 含量。

1.2.5 Western blot检测视网膜组织VEGF和VEGFR2及Ang-1的蛋白表达水平 取视网膜组织加入RIPA裂解液裂解后提取总蛋白,采用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。每组按50 μ g蛋白上样量经10%SDS-PAGE凝胶进行电泳分离,用200mA恒流转膜2h至PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭1h, TBST洗膜后加入一抗(1:1000稀释),4℃孵育过夜, TBST洗膜后再加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(1:3000稀释),室温孵育1h后TBST洗膜。随后使用ECL化学发光法检测,于暗室成像拍照,以 β -actin为内参,使用Image J分析软件计算各组视网膜组织中VEGF、VEGFR2和Ang-1蛋白相对表达水平。

1.2.6 qRT-PCR法检测视网膜组织VEGF和VEGFR2及Ang-1 mRNA表达水平 Trizol法提取视网膜组织总RNA,酶标仪检测其浓度后将总RNA逆转录获得cDNA,采用SYBR Green I实时荧光定量PCR方法检测VEGF、VEGFR、Ang-1基因的表达水平。引物由上海生工公司设计合成,引物设计如下:VEGF上游5'-CCTGGCTTACTGCTGTACCT-3',下游5'-GCTGCTAGACCTCCATGAAGT-3'; VEGFR2上游5'-GCCGGCATGGTCTTCTGTGAG-3',下游5'-GGGGCTCAGGACCACATCATAA-3'; Ang-1上游5'-TAAATCAAACATCCCCTCTT-3',下游5'-AGGTGTCCAGCTCTTCTT-3'; GAPDH上游5'-ATTCCATGGCACCCTCAAGGCTG-3',下游5'-GTGGTGAAGACGCCAGTGGACT-3'。反应条件:95℃预变性5min;95℃变性30s,60℃退火30s,72℃延伸30s,共40个循环,最后72℃延伸10min。每个样本重复检测3次。每组VEGF、VEGFR2和Ang-1基因的相对表达量按公式($2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法)计算。

统计学分析:采用SPSS20.0统计软件进行数据分析,所有实验数据均呈正态分布,计量资料采用均数 \pm 标准差 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析对多样本实验结果进行比较分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况及空腹血糖比较 在建模过程中,DR组大鼠不明原因死亡2只,实验A组和实验B组各有1只大鼠因血糖未达到标准予以剔除,其余大鼠均建模成功。对照组大鼠皮毛有光泽,精神好,行动敏捷;DR组大

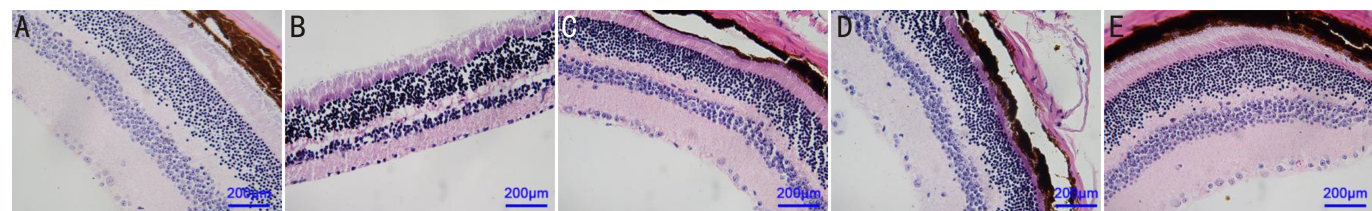


图1 HE染色观察各组大鼠视网膜形态变化($\times 100$) A:对照组:正常饲养,不做任何处理;B:DR组:给予等量的生理盐水灌胃;C:实验A组:给予50mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃;D:实验B组:给予100mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃;E:实验C组:给予200mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃。

表1 各组大鼠血清中IL-6和TNF- α 含量比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

| 组别 | n | IL-6 | TNF- α |
|------|----|-----------------------------------|----------------------------------|
| 对照组 | 10 | 23.46 \pm 1.66 | 3.77 \pm 0.17 |
| DR组 | 8 | 56.90 \pm 2.65 ^a | 8.17 \pm 0.26 ^a |
| 实验A组 | 9 | 54.57 \pm 2.29 ^a | 8.05 \pm 0.18 ^a |
| 实验B组 | 9 | 35.91 \pm 3.98 ^{a,c,e} | 5.07 \pm 0.11 ^{a,c,e} |
| 实验C组 | 10 | 31.49 \pm 2.93 ^{a,c,e} | 5.02 \pm 0.15 ^{a,c,e} |
| F | | 250.230 | 1123.995 |
| P | | <0.05 | <0.05 |

注:对照组:正常饲养,不做任何处理;DR组:给予等量的生理盐水灌胃;实验A组:给予50mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃;实验B组:给予100mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃;实验C组:给予200mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃。^a P <0.05 vs 对照组;^c P <0.05 vs DR组;^e P <0.05 vs 实验A组。

鼠精神萎靡,皮毛枯黄无光泽,行动迟缓;各实验组大鼠精神有改善,皮毛略有光泽,行动较DR组敏捷。与对照组空腹血糖(6.20 \pm 0.65mmol/L)相比,DR组(24.93 \pm 4.62mmol/L)、实验A组(20.82 \pm 2.44mmol/L)、实验B组(17.48 \pm 1.90mmol/L)、实验C组(16.22 \pm 1.17mmol/L)大鼠空腹血糖均显著升高,差异有统计学意义($F=76.332$, P <0.05);与DR组相比,各实验组大鼠空腹血糖均有下降,且实验B组和实验C组大鼠空腹血糖显著降低,差异具有统计学意义(P <0.05),而实验A组与DR组相比差异无统计学意义(P >0.05)。

2.2 各组大鼠 HE 检测视网膜病理变化 HE结果显示,对照组大鼠视网膜各层次清晰,细胞排列紧密;DR组大鼠视网膜光感受器细胞层结构被明显破坏,细胞出现水肿、间隙增宽;实验A组大鼠视网膜各层细胞稀疏,排列紊乱,细胞水肿比较明显;实验B组大鼠视网膜各层细胞排列较整齐,少量细胞结构被破坏,可见部分空泡;实验C组大鼠视网膜各层细胞排列整齐,细胞形态正常,可见少许空泡,见图1。

2.3 各组大鼠血清中IL-6和TNF- α 含量比较 与对照组相比,DR组和各实验组大鼠血清中IL-6、TNF- α 含量均显著升高,差异有统计学意义($F_{IL-6}=250.230$, P_{IL-6} <0.05; $F_{TNF-\alpha}=1123.995$, $P_{TNF-\alpha}$ <0.05);与DR组相比,实验B组和实验C组大鼠血清中IL-6、TNF- α 含量均降低,差异具有统计学意义(P <0.05),而实验A组与DR组相比差异无统计学意义(P >0.05),见表1。

2.4 各组大鼠视网膜组织 VEGF 和 VEGFR2 及 Ang-1 的蛋白及 mRNA 表达水平比较 与对照组相比,DR组和各实验组大鼠视网膜组织 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 的蛋白及 mRNA 表达水平均显著升高,差异有统计学意义(蛋白: $F_{VEGF}=162.629$, P_{VEGF} <0.05; $F_{VEGFR2}=197.990$, P_{VEGFR2} <

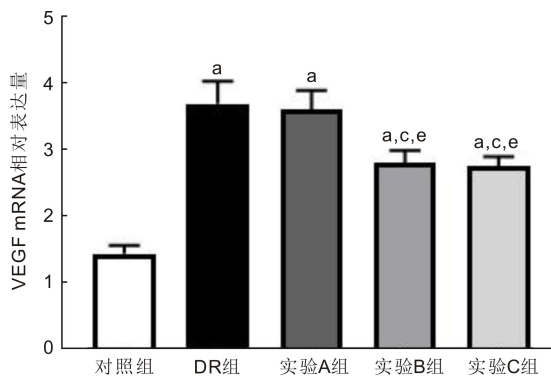


图2 各组大鼠 VEGF mRNA 表达水平 ^a P <0.05 vs 对照组; ^c P <0.05 vs DR组; ^e P <0.05 vs 实验A组。

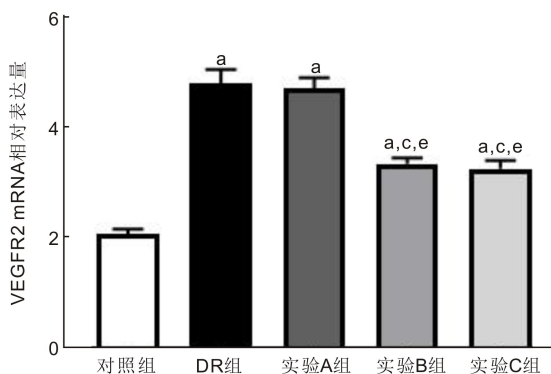


图3 各组大鼠 VEGFR2 mRNA 表达水平 ^a P <0.05 vs 对照组; ^c P <0.05 vs DR组; ^e P <0.05 vs 实验A组。

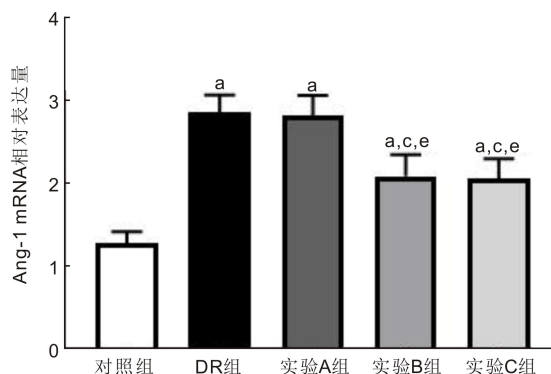


图4 各组大鼠 Ang-1 mRNA 表达水平 ^a P <0.05 vs 对照组; ^c P <0.05 vs DR组; ^e P <0.05 vs 实验A组。

0.05; $F_{Ang-1}=135.654$, P_{Ang-1} <0.05。mRNA: $F_{VEGF}=151.168$, P_{VEGF} <0.05; $F_{VEGFR2}=425.986$, P_{VEGFR2} <0.05; $F_{Ang-1}=76.676$, P_{Ang-1} <0.05);与DR组相比,实验B组和实验C组大鼠视网膜组织 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 的蛋白及 mRNA 表达水平均降低,差异具有统计学意义(P <0.05),而实验A组与DR组相比差异无统计学意义(P >0.05),见图2~5和表2。

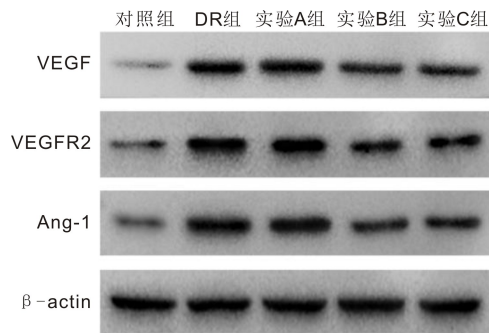


图5 各组大鼠 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 蛋白表达。

表2 各组大鼠 VEGF 和 VEGFR2 及 Ang-1 蛋白表达 $\bar{x} \pm s$

| 组别 | VEGF | VEGFR2 | Ang-1 |
|----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 0.16±0.02 | 0.28±0.04 | 0.22±0.03 |
| DR 组 | 1.19±0.06 ^a | 1.21±0.06 ^a | 1.12±0.08 ^a |
| 实验 A 组 | 1.26±0.04 ^a | 1.21±0.06 ^a | 1.11±0.07 ^a |
| 实验 B 组 | 0.97±0.08 ^{a,c,e} | 0.51±0.06 ^{a,c,e} | 0.60±0.06 ^{a,c,e} |
| 实验 C 组 | 0.92±0.08 ^{a,c,e} | 0.58±0.05 ^{a,c,e} | 0.62±0.04 ^{a,c,e} |
| <i>F</i> | 162.629 | 197.990 | 135.654 |
| <i>P</i> | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:对照组:正常饲养,不做任何处理;DR 组:给予等量的生理盐水灌胃;实验 A 组:给予 50mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃;实验 B 组:给予 100mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃;实验 C 组:给予 200mg/(kg·d)的蒲黄提取物灌胃。^a*P*<0.05 vs 对照组;^c*P*<0.05 vs DR 组;^e*P*<0.05 vs 实验 A 组。

3 讨论

DR 是一种由于长期高血糖引起的微血管病变,是一种涉及多种细胞因子的非常复杂的视网膜病变^[7]。高血糖状态是 DR 发生的始动因素,可引起细胞内外代谢发生紊乱,导致组织结构出现改变,从而导致 DR 的发生及发展。STZ 糖尿病模型是用于研究 DR 病理机制及防治策略的常用动物模型^[8]。本研究给予高脂饲料灌胃 14d,采用一次性尾静脉注射 STZ (50mg/kg) 建立 DR 模型,结果发现 DR 组大鼠精神萎靡,皮毛枯黄无光泽,行动迟缓,且所有大鼠空腹血糖均 ≥ 16.7mmol/L,与对照组相比显著升高;HE 结果显示,对照组大鼠视网膜各层次清晰,细胞排列紧密;DR 组大鼠视网膜光感受器细胞层结构被明显破坏,细胞出现水肿、间隙增宽。提示本研究 DR 模型大鼠建立成功。DR 的发病机制非常复杂,炎症、氧化应激等在 DR 的发生发展中具有重要作用。据报道,促炎因子 TNF-α、一氧化氮 (NO) 和细胞内黏附分子-1 (ICAM-1) 的升高表达导致血视网膜屏障 (BRB) 功能的破裂;而减少 TNF-α、NO 和 ICAM-1 等促炎因子的表达可削弱 BRB 功能并减轻视网膜炎症,缓解 DR 的发展^[9]。本研究结果发现,与对照组相比,DR 组大鼠血清中 IL-6 和 TNF-α 含量均显著升高,相关研究表明 DR 患者房水中炎症细胞因子 IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17A 和 TNF-α 的水平可能与 DR 的发病机制,严重程度和预后有关^[10],提示炎症因子在 DR 的发生、发展中起重要作用,从炎症角度可能为 DR 开发新的诊断和治疗策略提供重要价值。

VEGF 信号在眼部病理性血管生成中起关键作用,

VEGF 被认为是介导 DR 病理生理改变的重要因素^[11-12]。而 Ang-1 是形成成熟血管所必需的,其可通过结合内皮特异性受体酪氨酸激酶 2 起作用,降低内皮细胞通透性,并调节 VEGF 的效应,维持内皮细胞稳态^[13]。有研究显示,VEGF/VEGFR2 在调节 DR 的发生发展中起着重要作用,VEGF 通过与 VEGFR2 的高亲和力结合并诱导 VEGFR2 的磷酸化而发挥促血管生成活性;阻断 VEGF-VEGFR2 及其下游 ERK1/2 和 p38 信号通路,可以抑制视网膜内皮细胞血管生成^[14]。Kang 等^[15]研究发现,高糖刺激导致糖尿病眼视网膜组织中 VEGF、VEGFR2 水平及 Ang-1、Ang-2 等促血管生成蛋白持续升高,表明高血糖会损害视网膜血管,这可能会引起视网膜血管营养不良,视网膜细胞损伤,导致缺血性视网膜病变。本研究结果发现,与对照组相比,DR 组大鼠血清视网膜组织 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 的蛋白及 mRNA 表达水平均显著升高,以上结果与高糖刺激小鼠视网膜组织中观察到的结果一致,提示 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 高表达可导致 DR 的发生。

PTF 可以降低 2 型糖尿病大鼠的血糖,并能通过调控 β-arrestin-2 介导的信号转导功能改善胰岛素抵抗和血脂紊乱^[16]。有研究显示,PTF 能促进骨骼肌细胞和脂肪细胞葡萄糖摄取和利用,降低 2 型糖尿病大鼠血浆 IL-6 和骨骼肌组织 SOCS-3 水平,改善其胰岛素敏感性,具有潜在的抗糖尿病作用^[17]。另有研究发现,蒲黄花粉 (TP) 可用于治疗眼底出血;而蒲黄花粉多糖 (TPP) 治疗可通过抑制炎症反应和改善血液循环改善 DR^[18]。本研究发现,各实验组大鼠精神有改善,皮毛略有光泽,行动较 DR 组敏捷。与 DR 组相比,实验 B 组和实验 C 组大鼠空腹血糖均有下降,视网膜病理变化均有不同程度的改善;且大鼠血清中 IL-6、TNF-α 含量、视网膜组织 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 的蛋白及 mRNA 表达水平均降低,提示中、高剂量蒲黄提取物可有效改善 DR 大鼠空腹血糖及视网膜病理变化,可能是通过降低炎症细胞因子和视网膜组织 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 的表达起到保护作用。

综上所述,蒲黄提取物可下调 DR 大鼠炎症水平及 VEGF、VEGFR2 和 Ang-1 的表达,从而改善视网膜组织病变。因此,蒲黄提取物在 DR 的治疗和改善预后具有重要的临床意义。

参考文献

- 陈茜,王菁,魏伟. 五苓散对糖尿病视网膜病变大鼠血-视网膜屏障的保护作用. 国际眼科杂志 2019;19(2):204-208
- 黄俊. 微小 RNA 在糖尿病视网膜病变新生血管生成中的研究进展. 中华实验眼科杂志 2017;35(5):478-480
- 秦裕辉,李文娟,张熙,等. 双丹明目胶囊对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜 VEGF 和 VEGFR 蛋白表达的影响. 湖南中医药大学学报 2015;35(6):1-3
- Hozzein WN, Badr G, Badr BM, et al. Bee venom improves diabetic wound healing by protecting functional macrophages from apoptosis and enhancing Nrf2, Ang-1 and Tie-2 signaling. *Mol Immunol* 2018; 103: 322-335
- Feng XT, Chen Q, Xie Z, et al. Pollen Typhae total flavone improves insulin resistance in high-fat diet and low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2014;78(10):1738-1742
- Feng XT, Wang TZ, Chen Y, et al. Pollen Typhae total flavone

improves insulin-induced glucose uptake through the β -arrestin-2-mediated signaling in C2C12 myotubes. *Int J Mol Med* 2012; 30(4): 914-922

7 李园, 刘晶, 李凌飞, 等. 糖尿病视网膜病变大鼠脂联素水平与 TGF- β 1 及细胞间粘附分子的关系. *中国现代药物应用* 2015; 9(7): 260-261

8 李蓉, 姚国敏, 闫红林, 等. G 补缀 FHA 域血管生成因子 1 在糖尿病视网膜新生血管形成中的作用. *国际眼科杂志* 2020; 20(9): 1487-1492

9 Mei XY, Zhang TY, Hao OY, *et al.* Scutellarin alleviates blood-retina-barrier oxidative stress injury initiated by activated microglia cells during the development of diabetic retinopathy. *Biochem Pharmacol* 2018; 159: 82-95

10 Feng SF, Yu HH, Yu Y, *et al.* Levels of Inflammatory Cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in Aqueous Humour of Patients with Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res* 2018; 2018:8546423

11 赵明威, 孙遥遥, 许迅. 合理使用抗 VEGF 药物辅助治疗糖尿病视网膜病变. *中华眼科杂志* 2019; 55(8): 565-568

12 Sant DW, Vladimir C, Sushmita M, *et al.* Ascorbate Suppresses VEGF

Expression in Retinal Pigment Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(8): 3608-3618

13 宋凯云, 刘必成, 汤日宁. 内皮-足细胞对话在糖尿病肾病中的研究进展. *中华肾脏病杂志* 2019; 35(3): 231-235

14 Mei XY, Zhou LY, Zhang TY, *et al.* Chlorogenic acid attenuates diabetic retinopathy by reducing VEGF expression and inhibiting VEGF-mediated retinal neovascularization. *Vascul Pharmacol* 2018; 101: 29-37

15 Kang MK, Park SH, Kim YH, *et al.* Dietary Compound Chrysin Inhibits Retinal Neovascularization with Abnormal Capillaries in db/db Mice. *Nutrients* 2016; 8(12): 782

16 Feng XT, Duan HM, Li SL. Protective role of Pollen Typhae total flavone against the palmitic acid-induced impairment of glucose-stimulated insulin secretion involving GPR40 signaling in INS-1 cells. *Int J Mol Med* 2017; 40(3): 922-930

17 冯晓桃, 陈群, 梁霄. 蒲黄总黄酮对 2 型糖尿病大鼠炎症因子和胰岛素敏感性的影响. *广州中医药大学学报* 2014; 31(6): 936-939

18 Lei XQ, Zhou YZ, Ren CC, *et al.* Typhae Pollen Polysaccharides Ameliorate Diabetic Retinal Injury in a Streptozotocin-induced Diabetic Rat Model. *J Ethnopharmacol* 2018; 224: 169-176