

明目-11 及其活性成分治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展

冉琳琳^{1,2}, 苏日古嘎², 陈文林², 晓琴²

引用:冉琳琳,苏日古嘎,陈文林,等. 明目-11 及其活性成分治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(12): 1987-1991

基金项目:国家自然科学基金项目(No.82160815);内蒙古自治区科技计划项目(No.2022YFSH0061)

作者单位:¹(028000)中国内蒙古自治区通辽市,内蒙古民族大学;²(028000)中国内蒙古自治区通辽市,内蒙古民族大学附属医院眼科

作者简介:冉琳琳,内蒙古民族大学在读硕士研究生,住院医师,研究方向:玻璃体、视网膜脉络膜疾病的中(蒙)中西医结合临床与基础研究。

通讯作者:晓琴,毕业于内蒙古民族大学,医学博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:玻璃体、视网膜脉络膜疾病的中(蒙)中西医结合临床与基础研究. hanxiaoqin1981@126.com

收稿日期:2022-07-26 修回日期:2022-11-08

摘要

糖尿病性黄斑水肿(DME)是糖尿病威胁视力的一种眼部并发症,是成人失明的重要原因。当前,中国有糖尿病患者1.41亿,伴随糖尿病患者人数的增长,DME的发病率也在逐年攀升。现代医学对DME的治疗取得了一定效果,但副作用明显,且有局限性。明目-11是我院眼科临床应用较为广泛的治疗糖尿病视网膜膜变的有效方剂,包含了藏花醛、藏红花酸、姜黄素、没食子酸、鞣花酸、山奈酚、香草醛等生物活性成分。明目-11相关实验研究和临床应用报告显示,该药对DME的神经损害、缺血再灌注损伤、炎症、氧化损伤、微血管损害及渗漏等具有保护作用,可延缓糖尿病视网膜膜变(DR)的进展。本文从DME的发病机制、明目-11及其活性成分对DME的治疗作用等方面进行论述。

关键词:民族医学;明目-11;糖尿病性黄斑水肿;藏红花;姜黄素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.12.10

Research progress of Mingmu-11 and its active ingredients for the treatment of diabetic macular edema

Lin - Lin Ran^{1,2}, Riguga Su², Wen - Lin Chen², Qin Xiao²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82160815); Science and Technology Program of Inner Mongolia Autonomous Region (No.2022YFSH0061)

¹Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Qin Xiao. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China. hanxiaoqin1981@126.com

Received: 2022-07-26 Accepted: 2022-11-08

Abstract

• Diabetic macular edema (DME) is one of the vision-threatening ocular complications of diabetes and is an important cause of blindness in adults. At present, there are 141 million diabetics in China. With the increase of the number of diabetics, the incidence of DME is also increasing year by year. Modern medicine has achieved certain results in the treatment of DME, but the side effects are obvious, and the effectiveness is limited. Mingmu-11 is an effective prescription widely used in the ophthalmology of our hospital. It contains bioactive ingredients such as safranal, crocetin, curcumin, gallic acid, ellagic acid, kaempferol and vanillin. Experimental studies and clinical application reports have shown that Mingmu-11 has a protective effect on nerve damage, ischemia-reperfusion injury, inflammation, oxidative damage, microvascular damage and leakage in the pathogenesis of DME, and it can delay the progression of diabetic retinopathy (DR). The pathogenesis of DME, Mingmu-11 and its active ingredients, and the therapeutic effects on DME are reviewed.

• KEYWORDS: ethnomedicine; Mingmu-11; diabetic macular edema; saffron; curcumin

Citation: Ran LL, Suriguga, Chen WL, et al. Research progress of Mingmu-11 and its active ingredients for the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(12): 1987-1991

0 引言

糖尿病视网膜膜变(diabetic retinopathy, DR),是高血糖导致眼底视网膜神经微血管病变的最常见并发症。我国糖尿病发病率为12.8%^[1],病程5a以下的2型糖尿病患者糖尿病性黄斑水肿(diabetic retinal macular edema, DME)的患病率为2.8%^[2],病程10a以上的DME患病率可达25%^[3]。根据DR严重程度可分为非增生型(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增生型

(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。在 DR 进展的任何阶段均可以有 DME 的发生,随着 DR 的逐步进展,黄斑水肿亦会随之逐渐加重,但 DME 的严重程度并不总是与 DR 的分期完全平行^[4],在 PDR 患者中更为常见。现代医学对 DME 的主要治疗方式有激光、玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、地塞米松缓释剂及玻璃体切割手术。其中,抗 VEGF 是首选治疗方式,尽管对治疗 DME 取得了较好的效果,但需要多次玻璃体腔内注药,增加多种并发症发生的风险,且患者存在无应答、复发等现象。因此,在一定程度上延缓 DR 的进展,减少 DME 的发生,提高患者视力是亟需解决的问题。蒙药是我国民族医学的重要组成部分,其精髓也是围绕整体观念对疾病进行辨证论治。根据文献研究和前期临床应用证明明目-11 有效改善 DME 患者视功能,延缓病情进展,本文对明目-11 及其活性成分治疗 DME 的研究进展进行评述。

1 DME 的发病机制简述

DME 是 DR 的一种临床表现,特征是渗出液在黄斑区积聚,其发生与发展是一个复杂的、多因素参与的级联反应。持续的高血糖状态对 DME 的发生有着重要作用。高血糖状态下血流动力学改变,引起视网膜缺氧诱导氧化应激与炎症反应的发生,导致 VEGF 的产生,各种细胞炎症因子的释放,使血管通透性增加,细胞发生凋亡,血-视网膜屏障(blood retinal barrier, BRB)遭到破坏,视网膜内核层与外丛状层之间液体积聚,黄斑区视网膜肿胀或增厚,引起 DME,造成患者中心视力显著降低^[5]。

DME 的发展包含了以下机制。神经损伤机制:视网膜神经损伤早于视网膜微血管病变,视网膜神经元损伤为神经元退行性病变的主要表现。在糖尿病早期受到高血糖状态下氧化应激反应增强,糖基化终末产物(AGEs)堆积,引起周细胞发生凋亡、视网膜神经元损伤、胶质细胞的功能和结构的异常变化^[6-8]、神经营养因子水平表达下降,影响视功能。血管损伤机制:主要是周细胞丢失使微血管损伤出现微动脉瘤、棉絮斑、出血增多、静脉异常以及视网膜内微血管异常。以神经血管单元(neurovascular unit, NVU)为研究对象^[9],神经血管单元耦连体包括神经元、胶质细胞、免疫细胞、血管细胞、基底膜以及细胞外基质^[10-11]。高血糖持续状态下会引起视网膜色素上皮细胞、视网膜神经胶质细胞、视网膜毛细血管内皮细胞、周细胞的损伤^[12]。VEGF 及白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、单细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[13]等多种炎症因子参与炎症反应。高糖诱导了一些分子生物学反应,主要包括蛋白激酶 C(PKC)的激活、多元醇路径、晚期 AGEs 积累、氨基己糖胺途径的激活,活性氧生成增强^[14-15]导致的氧化应激反应增强。

2 明目-11 及其活性成分对 DME 的作用研究

明目-11 出自《医法海鉴》^[16],由金色诃子 218g、姜黄 286g、牛黄 59g、藏红花 59g、朱砂 50g、丁香 17g、手参 76g、滑石 76g、赭石(制)117g、熊胆 34g、硃砂 8g 配伍组成的水丸。功能清肝热、去翳、明目,治疗昏矇、目赤、翳障等眼疾。本方性凉,为眼底疾病的常用方剂。方中是以解毒、

调理体素的金色诃子为主,以解毒、防腐的姜黄为辅,配合牛黄、藏红花用于凉血、清肝热,朱砂、熊胆以明目,手参以滋补,滑石、丁香以解毒,赭石、硃砂以去翳。合用具有明目、解毒、清肝热、去翳、滋补的功能,对改善早期 DR 视网膜毛细血管高通透性、改善视力、抑制氧化应激、加快病变组织吸收有良好的作用。

依据明目-11 该组方的药物及剂量,由内蒙古民族大学附属医院制剂中心按照《内蒙古蒙药制剂规范》^[17]加工制成水丸,应用于临床,对药物过敏及严重肝肾功能不全的患者禁用。鲁占军等^[18]依据我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)选取 I 期 DR 患者 120 例,随机分为蒙药组和对照组各 60 例。蒙药组加用明目-11(15 粒,口服,2 次/日),对照组加用羟苯磺酸钙(0.5g,口服,3 次/日)用药 3mo。观察多焦视网膜电图(mfERG)的 P1 波和 N1 波的振幅密度、潜伏期以及眼底微动脉瘤和出血点数量等情况。结果发现:蒙药组 P1 波与 N1 波振幅密度改善优于对照组,证实明目-11 及其活性成分可以有效改善视网膜功能损伤,减少微动脉瘤及出血点,提高黄斑区视功能,可作为早期 DR 的临床用药。在明目-11 与眼底激光联合应用治疗重度 NPDR 的临床报道中^[19],治疗组的患者口服明目-11(15 粒,2 次/日,6wk)联合激光治疗,对照组患者单纯给予激光治疗,观察治疗前后的最佳矫正视力(BCVA)、视网膜渗出、出血等指标。结果发现:患者最佳矫正视力(BCVA)、出血及渗出面积优于单纯激光治疗组,对治疗 DR 有效。

明目-11 组方中的藏红花、诃子、姜黄等活性成分可以改善 DR 和 DME 的视网膜功能^[20]。前期研究已证实明目-11 联合抗 VEGF 可以有效抑制新生血管的形成、保护视功能、提高视力。在 DME 的发生机制中 VEGF 是重要的调节因子,其组方中的藏花醛、藏红花酸、姜黄素、没食子酸、鞣花酸、山奈酚、香草醛等活性成分与抑制 VEGF 相关,具有抑制细胞增生、降低血黏度、改善毛细血管通透性、促进渗出吸收的作用^[21]。以下从明目-11 的有效活性成分对视网膜神经细胞保护、抗炎作用、抗氧化应激等方面阐述其作用机制。

2.1 神经细胞保护 藏红花对视网膜神经节细胞凋亡和视神经纤维的变性有抑制作用^[22],可以使脉络膜及视网膜血液供应量增加,有利于促进视网膜功能的恢复。藏花醛是藏红花中的一种萜类化合物可调控 PI3K/Akt/NF- κ B 等信号通路^[23]。Fang 等^[24]发现,通过靶向 IRS-1 的小干扰 RNA 转染改变了 miR-126 对内皮细胞的诱导作用,提示 miR-126 可能通过抑制 IRS-1 的表达来抑制 DR 的血管生成,该研究还发现 miR-126 可以影响 IRS-1 的表达,从而下调 PI3K/Akt 通路蛋白的表达,并抑制细胞侵袭与存活。DR 大鼠视网膜组织中 miR-21 和 PI3K/Akt/VEGF 相关基因表达增加,张力蛋白(PTEN)表达降低,miR-21 可通过抑制张力蛋白的表达使 PI3K/Akt/VEGF 信号通路被激活,促进 DR 模型大鼠的视网膜血管内皮细胞的存活和血管生成^[25]。在神经细胞损伤中,谷氨酸发挥着一定的作用。谷氨酸是一种激动兴奋性的神经递质,一般状态下在神经元内部之间完成信息传输。高血糖状态下细胞外的谷氨酸产生了累积,使 N-甲基-D 天冬氨酸受体的表达增加,进而神经元去极化和 Ca 离子超

载,启动了 Caspase 依赖和非依赖凋亡反应,最后引起神经细胞的凋亡^[26]。藏红花素通过调控谷氨酸盐诱导的钙离子内流,能够增加线粒体的膜电位, Caspase-3 与 Caspase-9 的水平显著下降,抑制视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 凋亡,对 RGCs 有保护作用^[27]。藏红花苷可以影响大鼠脑组织中 Caspase-3、Bax、CHOP 和 GRP78 蛋白的表达,降低神经元应激反应、神经细胞凋亡^[28],减少神经元自噬,改善神经功能^[29]。藏红花苷通过 PI3K/Akt 的信号通路阻断小胶质细胞过度活化,减少 RGCs 的凋亡,从氧化应激和炎症反应方面发挥神经保护作用^[30]。藏红花酸可以降低视网膜缺血/再灌注损伤,减少 RGCs 层及内核层细胞的凋亡^[31],调控 PKC 基因和蛋白表达,发挥保护糖尿病大鼠的视网膜神经上皮的作用,抑制视网膜神经细胞的凋亡^[32]。

姜黄的有效成分姜黄素能抑制高糖诱导的视网膜血管内皮细胞的凋亡,其机制与 Bcl-2 表达增加、下调 Bax 表达进而抑制 NF- κ B 信号通路有关^[33]。此外,姜黄素可通过 PI3K/Akt 信号通路激活细胞自噬,降低神经细胞凋亡,发挥神经保护作用^[34]。

诃子内含有大量神经保护的活性成分。其中,没食子酸的二聚衍生物鞣花酸通过影响神经组织中超氧化物歧化酶、脑源性神经营养因子、总氧化状态(TOS)、氧化应激指标(OSI)和一氧化氮(NO)水平,发挥神经保护作用^[35]。鞣花酸通过激活星形胶质细胞中 Nrf2 信号通路对神经元发挥保护作用^[36]。

山奈酚通过细胞外调节蛋白激酶和血管抑制素-1 (VASH1) 信号通路,影响 RGCs 活力、Caspase-3 活性和 ROS 水平,保护 RGCs 免受高糖损伤^[37]。香草醛通过信号通路抑制胶质细胞过度活化引发的炎症反应发挥神经保护作用^[38]。

2.2 抗炎作用 炎症反应在 DME 的发生与进展中发挥重要作用。其中,IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 等炎症因子扮演重要角色^[39]。

藏红花及其活性组分^[40]可降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等致炎性因子的表达,提高抗炎因子水平,在人体不同疾病状况下发挥抗炎功能,减少炎症反应的发生,提高机体抵抗力。通过研究藏花醛对高脂饮食致 2 型糖尿病大鼠血糖的血糖水平、炎症损伤以及糖尿病肾病大鼠模型抗炎的影响,表明藏花醛能够明显降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 在血清中的浓度^[41],具有抗炎作用,可以用作临床糖尿病及其并发症的治疗。藏红花素通过抑制 Caspase-1 和 IL-1 β 表达保护视网膜缺血再灌注损伤小鼠 RGCs^[42]。姜黄素可抑制 IL-1 β 激活核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路刺激细胞中 COX-2 的表达途径,抑制炎症因子的表达^[43],通过抗炎作用减缓 DR 的进展。没食子酸能降低 TNF- α 水平^[44],抑制促细胞炎性因子肿瘤坏死因子、IL-6 和 IL-1 的分泌^[45]。鞣花酸亦可以降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平,发挥抗炎作用^[46]。

在高血糖条件下,山奈酚通过下调 PI3K 的表达抑制 Src-Akt1-Erk1/2 信号通路的激活,影响视网膜血管内皮细胞分泌 VEGF,抗新生血管生成^[47]。此外,山奈酚可通过上调胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 表达,下调 VEGF、细胞黏附分子的表达,使血管活性相关因子重新维持在相对平衡的状态,从而抑制视网膜病理性新生血管生成^[48]。

香草醛通过抑制 HMGB1 的表达发挥抗炎作用^[37]。HMGB1 是非组蛋白 DNA 结合蛋白,也是一种促炎细胞因子,通常定位于细胞核,在多种因素刺激下进入细胞与受体或晚期糖基化终产物受体结合,促进各种促炎细胞因子 (如 IL-1 和 TNF- α) 的分泌。

2.3 抗氧化作用 糖尿病及其并发症的出现和机体的抗氧化反应能力密切相关,体内自由基浓度升高、脂质过氧化可导致糖尿病动物神经细胞和血管组织的 DNA 和蛋白质受到影响^[49]。

藏花醛可抑制谷氨酸诱导神经细胞产生大量自由基^[50],降低活性氧 (ROS) 的累积,起到细胞保护效果,清除自由基 ROS、不饱和脂肪酸,明显降低丙二醛 (MDA) 水平和 NO 水平,通过提高谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、抗氧化酶的水平以及巯基含量,发挥抗氧化效应^[51]。藏花醛提高 PI3K/Akt/GSK3 β 的蛋白表达,通过调控 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路抑制细胞凋亡和氧化应激的发生^[52]。藏红花素可以有效控制细胞内活性氧水平、影响细胞凋亡的信号分子 Bcl-2 及 Bax 的表达,改善视网膜色素上皮 (RPE) 细胞内的氧化反应状况,减少 RPE 细胞凋亡的发生^[53]。

DR 的氧化应激反应与 PI3K/Akt/GSK3 β /Nrf2 通路的激活有关^[54]。诃子中鞣花酸可以通过 Nrf2 通路发挥抗氧化作用^[36]。核因子红系-2 相关因子 2 (Nrf2) 是细胞内源性的抗氧化调节转录因子,通过刺激抗氧化基因的表达,减轻细胞氧化损伤^[55]。糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β) 通过介导细胞凋亡、血管新生等多种效应参与视网膜疾病的发生发展^[49]。GSK3 β 与 RGCs 的突触变性有关,通过干预调节 GSK3 β 激活 Nrf2 可以减少视网膜氧化应激导致的 RGCs 的损伤与凋亡^[56]。Nrf2/HO-1 通路是细胞进行抗氧化应激的重要途径,Nrf2 该转录因子干预其下游血红素加氧酶-1 (HO-1) 等抗氧化酶的功能表达^[23]。

没食子酸与鞣花酸均可通过与自由基的高亲和力清除自由基,发挥抗氧化作用。在一定浓度范围内没食子酸对自由基的清除作用与维生素 C 相当,降低砷诱导的大鼠器官组织中的丙二醛 (MDA)、NO 的含量,提高 GSH-Px 和超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性^[57-58]。

姜黄素通过调节内源性体内抗氧化系统,在细胞氧化应激中发挥着重要的作用。姜黄素可降低 D-半乳糖所致大鼠体内的氧化反应,上调 Nrf2 蛋白和调节产物 HO-1 蛋白的表达^[59],可下调 miR-125b 使 ROS 生成减低,提高细胞抗氧化能力避免高糖诱导的细胞损伤^[60]。体外研究实验证实山奈酚对 NO、过氧化氢 (H₂O₂)、DPPH 等自由基具有清除的作用^[61]。

香草醛抑制细胞活力下降和凋亡诱导,减轻细胞中丙二醛水平和活性氧产生所显示的细胞内脂质过氧化,降低抗氧化酶超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性水平^[62],发挥抗氧化作用。

明目-11 在临床应用及试验研究中已证实具有保护视网膜神经血管损伤、促进眼底渗出吸收、改善患者视力的作用。明目-11 的多种活性成分参与 DME 发生的多条通路,本文主要选取上述几种较为明显的活性成分从神经细胞保护、炎症反应、氧化应激等方面进行概述,对其活性成分参与 DME 的作用机制及相关通路归纳总结见表 1。

表1 明目-11 活性成分对糖尿病性黄斑水肿的作用机制与信号通路

原药	活性成分	作用机制	细胞靶点	分子信号
藏红花	藏红花素	抗炎	小胶质细胞	PI3K/Akt
		抗氧化	RPE 细胞	HIF-1 α /VEGF
	藏红花酸	抗氧化	RGCs 及内核层细胞	PKC/Bcl-2/Bax/Caspase-3
			RPE 细胞	Nrf-2/HO-1
			小胶质细胞	PI3K/Akt
藏花醛	神经保护	RGCs	PI3K/Akt	
藏红花苷	神经保护			
姜黄	姜黄素	抗炎	星形胶质细胞	TNF- α /NF- κ B
		神经保护	RCECs	NF- κ B
		抗氧化	内皮细胞	Akt/HIF-1 α /VEGF
诃子	鞣花酸	抗炎	胶质细胞	PI3K/Akt/eNOS
		抗氧化	RPE 细胞	PI3K/Akt/Nrf2/HO-1
丁香	山奈酚	抗炎	RCECs	PI3K/Src-Akt1-Erk1/2
		神经保护	RGCs	AMPK/Akt

注:PI3K/Akt;磷酸肌醇3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路;RGCs;视网膜神经节细胞;HIF-1 α /VEGF;缺氧诱导因子-1 α /血管内皮生长因子通路;RPE;视网膜色素上皮;TNF- α /NF- κ B;肿瘤坏死因子- α /核转录因子 κ B;RCECs;视网膜血管内皮细胞;PKC;蛋白激酶 C;MAPK;丝裂原活化蛋白激酶;eNOS;内皮型一氧化氮合酶。

3 小结与展望

DR 是糖尿病患者眼部常见并发症,是劳动年龄群体视力丧失的主要原因。现代医学治疗 DR 存在一定的局限性。明目-11 及其活性成分对 DR 具有神经保护、抗炎、抗氧化等作用,可以有效延缓 DR 的进展,治疗 DME。因此,深入研究蒙药组方制剂对 DR 病变中的机制,开辟一种新的临床治疗方法以便早期预防或延缓 DR 的进展、保护 DR 患者视力,让更多患者脱离低视力范畴,降低 DR 带来的经济负担和致盲率,改善患者生活质量,对推进防盲、致盲工作的进展具有重要意义。所以,对明目-11 及其活性成分的研究以及临床应用应继续作为一个重点研究方向。

参考文献

- Li YZ, Teng D, Shi XG, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association; national cross sectional study. *BMJ* 2020; 369:m997
- 宿晓娟,黎晓冬,谢红艳,等.糖尿病性黄斑水肿危险因素研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(5):809-812
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the european society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237(4): 185-222
- 张志红,张坤丽.糖尿病性黄斑水肿与血清 E-选择素的相关性分析. *国际眼科杂志* 2014;14(9):1697-1698
- 赵洋,石岩.糖尿病黄斑水肿发病机制和治疗进展. *医学综述* 2019;25(17):3463-3472
- Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* 2018;61(9):1902-1912
- Jonsson KB, Frydjaer-Olsen U, Grauslund J. Vascular changes and neurodegeneration in the early stages of diabetic retinopathy: which comes first? *Ophthalmic Res* 2016;56(1):1-9
- Barber AJ, Baccouche B. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: potential for novel therapies. *Vis Res* 2017;139:82-92
- 袁满,金玮,郝昕蕾,等.糖尿病视网膜病变神经血管损伤发病机制的研究进展. *眼科新进展* 2020;40(9):885-888
- Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp*

Ophthalmol 2017;255(1):1-6

- Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight* 2017;2(14):e93751
- Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Correction: Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye* 2020;34(10):1941-1942
- 邸莎,王天铭,逢冰,等.糖尿病视网膜病变发病机制及治疗的研究进展. *医学综述* 2021;27(21):4285-4291
- Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci* 2018;19(6):1816
- 惠延年.精确评估和控制糖尿病视网膜病变的进展. *中华眼底病杂志* 2021;37(1):1-4
- 乌仁图雅.蒙医学蒙汉名词术语词典.呼和浩特:内蒙古人民出版社 2011
- 内蒙古自治区药品监督管理局.内蒙古蒙药制剂规范.呼和浩特:内蒙古人民出版社 2014
- 鲁占军,马瑞彤,晓琴,等.蒙药明目十一味丸对糖尿病视网膜病变 I 期视网膜功能的影响. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2019; 21(6):444-450
- 王额尔敦.眼底激光联合蒙药明目十一味丸治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变的临床研究.内蒙古民族大学 2020
- 晓琴,鲁占军,于文贞,等.明目十一味丸治疗年龄相关性黄斑变性的活性单体. *中国老年学杂志* 2019;39(21):5379-5382
- 晓琴.蒙药明目-11 治疗齐苏希拉性年龄相关性黄斑变性的机制研究.内蒙古民族大学 2020
- 吕伯昌,许治国,陈涛,等.藏红花素与灯盏细辛对慢性高血压模型大鼠视神经保护作用的比较. *中华实验眼科杂志* 2016;34(11): 990-996
- 阿卜杜柯尤木·吐尔浑,王硕,刘采艳,等.天然药物有效组分抗心肌缺血的研究进展. *现代医药卫生* 2021;37(24):4218-4221
- Fang SF, Ma X, Guo SP, et al. microRNA-126 inhibits cell viability and invasion in a diabetic retinopathy model via targeting IRS-1. *Oncol Lett* 2017;14(4):4311-4318
- Lu JM, Zhang ZZ, Ma X, et al. Repression of microRNA-21 inhibits retinal vascular endothelial cell growth and angiogenesis via PTEN dependent-PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2020;190:107886
- Ahsan H. Diabetic retinopathy - biomolecules and multiple

- pathophysiology. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2015;9(1):51-54
- 27 吕伯昌, 党晓洁, 许治国, 等. 藏红花素抑制谷氨酸盐诱导的视网膜神经节细胞凋亡. *西安交通大学学报(医学版)* 2017;38(3):445-452
- 28 Lin L, Liu GL, Yang LN. Crocin improves cognitive behavior in rats with Alzheimer's disease by regulating endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Biomed Res Int* 2019;2019:9454913
- 29 Huang ZH, Xu J, Huang XY, et al. Crocin induces anti-ischemia in middle cerebral artery occlusion rats and inhibits autophagy by regulating the mammalian target of rapamycin. *Eur J Pharmacol* 2019;857:172424
- 30 Yang XG, Huo FQ, Liu B, et al. Crocin inhibits oxidative stress and pro-inflammatory response of microglial cells associated with diabetic retinopathy through the activation of PI3K/Akt signaling pathway. *J Mol Neurosci* 2017;61(4):581-589
- 31 Ishizuka F, Shimazawa M, Umigai N, et al. Crocetin, a carotenoid derivative, inhibits retinal ischemic damage in mice. *Eur J Pharmacol* 2013;703(1-3):1-10
- 32 赵永吉, 陆莹, 游志鹏. 藏红花酸对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠视网膜神经上皮的保护作用. *中国药理学通报* 2020;36(3):399-403
- 33 黄江, 李翊, 肖建江, 等. 姜黄素对高糖诱导的大鼠视网膜血管内皮细胞凋亡的影响. *中华眼底病杂志* 2017;33(5):513-517
- 34 杨伟科, 孙林林, 李小亮. 姜黄素通过 PI3K/AKT 信号通路激活细胞自噬对大鼠颅脑损伤的神经保护作用. *中国临床神经外科杂志* 2020;25(9):613-617
- 35 张媛媛, 曾慧婷, 袁源见, 等. 藏药河子的化学成分与药理活性研究进展. *中国药房* 2018;29(14):2002-2006
- 36 魏伊证. 鞣花酸通过调控星形胶质细胞 Nrf2 信号通路保护鱼藤酮诱导的多巴胺能神经元损伤. 遵义医科大学 2020
- 37 Zhao L, Sun JB, Shi SQ, et al. Kaempferol protects retinal ganglion cells from high-glucose-induced injury by regulating vasohibin-1. *Neurosci Lett* 2020;716:134633
- 38 汤丽萍, 闫瑾, 范芳, 等. 香草醛对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的神经保护作用研究. *现代生物医学进展* 2021;21(20):3833-3840, 3855
- 39 陈加玉, 滕岩, 杨明明, 等. 炎症调控因子在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用. *国际眼科杂志* 2021;21(8):1390-1393
- 40 吕明锐, 王倩然, 杨升东, 等. 藏红花及其组分抑制炎症因子表达的研究进展. *重庆医学* 2017;46(13):1850-1853
- 41 Hazman Ö, Ovalı S. Investigation of the anti-inflammatory effects of safranal on high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Inflammation* 2015;38(3):1012-1019
- 42 齐赞, 张艺馨, 程育宏. 藏红花素对视网膜缺血再灌注损伤小鼠视网膜神经节细胞的保护作用及其机制研究. *眼科新进展* 2022;42(1):6-10
- 43 刘丽娅, 马景学, 刘丹岩, 等. 姜黄素对 IL-1 β 诱导的兔 RPE 细胞中核因子- κ B 相关炎症因子表达的抑制作用. *中华实验眼科杂志* 2016;34(9):804-812
- 44 吕云龙, 殷强, 罗沿源, 等. 赶黄草活性成分槲皮素和没食子酸对 CCl₄所致小鼠急性肝损伤的保护作用及机制. *中西医结合肝病杂志* 2022;32(4):352-356
- 45 Wang XH, Zhao HQ, Ma CH, et al. Gallic acid attenuates allergic airway inflammation via suppressed interleukin-33 and group 2 innate lymphoid cells in ovalbumin-induced asthma in mice. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8(11):1284-1290
- 46 何宇鸿, 梁敏桐, 刘璐群, 等. 鞣花酸药理作用综述. *化学工程与装备* 2022;3:216-217
- 47 徐晓红. 山奈酚对糖尿病视网膜病变中 VEGF 和 PGF 作用机制研究. 南京医科大学 2018
- 48 刘贵波, 刘跃光, 孙成, 等. PPAR γ 激动剂山奈酚对 2 型糖尿病大鼠视网膜病变作用研究. *实用临床医药杂志* 2012;16(11):4-7
- 49 杨欢, 王东军, 翁思颖, 等. 运脾和络方对糖尿病大鼠坐骨神经的保护及机制研究. *浙江中医杂志* 2017;52(3):176-177
- 50 施靖, 郝子慧, 张一听, 等. 藏花醌药理活性及作用机制的研究进展. *中医药学报* 2021;49(6):112-118
- 51 Cerdá - Bernad D, Valero - Cases E, Pastor JJ, et al. Saffron bioactives crocin, crocetin and safranal: effect on oxidative stress and mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62(12):3232-3249
- 52 Wang HF, Zheng B, Che KM, et al. Protective effects of safranal on hypoxia/reoxygenation-induced injury in H9c2 cardiac myoblasts via the PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway. *Exp Ther Med* 2021;22(6):1400
- 53 李姚, 王健. 藏红花素抑制过氧化氢诱导的视网膜色素上皮细胞凋亡. *中国中医眼科杂志* 2019;29(5):347-350
- 54 Millán I, Desco M, Torres-Cuevas I, et al. Pterostilbene prevents early diabetic retinopathy alterations in a rabbit experimental model. *Nutrients* 2019;12(1):82
- 55 Miller WP, Sunilkumar S, Giordano JF, et al. The stress response protein REDD1 promotes diabetes-induced oxidative stress in the retina by Keap1-independent Nrf2 degradation. *J Biol Chem* 2020;295(21):7350-7361
- 56 刘晓晖, 徐静, 吴京, 等. 糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β) 参与调控视网膜疾病的研究进展. *眼科新进展* 2022;42(2):159-163
- 57 郑雪花, 杨君, 杨跃辉. 没食子酸药理作用的研究进展. *中国医院药学杂志* 2017;37(1):94-98, 102
- 58 史海燕, 郝艳丽. 没食子酸生物活性研究进展. *吉林医药学院学报* 2020;41(2):146-149
- 59 郭豫, 赵建, 赵江燕, 等. 姜黄素对 D-半乳糖致衰老大鼠氧化应激及 Nrf2/ARE 通路的影响. *华西药学杂志* 2016;31(3):232-234
- 60 苏军华, 焦永伟, 魏宏莲. 姜黄素通过下调 microRNA-125b 保护人视网膜色素上皮细胞免受高糖诱导的细胞损伤. *中国比较医学杂志* 2020;30(12):30-35
- 61 赵笑芸. 山奈酚调节 LPS 及高糖诱导的 RAW264. 7 细胞 M1/M2 表型转化保护足细胞损伤的体外研究. 山西医科大学 2020
- 62 Zhong L, Tong YN, Chuan JL, et al. Protective effect of ethyl vanillin against A β -induced neurotoxicity in PC12 cells via the reduction of oxidative stress and apoptosis. *Exp Ther Med* 2019;17(4):2666-2674