

丹酚酸 B 对视网膜静脉阻塞损伤大鼠模型视网膜的保护作用及对血管新生的影响

刘志强, 李亚坤, 白 玫, 郭向东, 梁春利

引用: 刘志强, 李亚坤, 白玫, 等. 丹酚酸 B 对视网膜静脉阻塞损伤大鼠模型视网膜的保护作用及对血管新生的影响. 国际眼科杂志 2023;23(11):1781-1786

基金项目: 张家口市重点研发计划项目 (No.2021070D)

作者单位: (075100) 中国河北省张家口市, 河北北方学院附属第二医院眼科

作者简介: 刘志强, 本科, 副主任医师, 研究方向: 眼底疾病。

通讯作者: 刘志强. sidia0587@163.com

收稿日期: 2023-03-13 修回日期: 2023-10-08

摘要

目的: 探讨丹酚酸 B 对视网膜静脉阻塞 (RVO) 损伤大鼠模型视网膜的保护作用及对血管新生的影响。

方法: SD 大鼠随机分为对照组、模型组和丹酚酸 B 组, 每组各 10 只, 除对照组外, 模型组和丹酚酸 B 组大鼠均采用孟加拉红联合激光光动力法诱导 RVO, 其中丹酚酸 B 组大鼠腹腔注射丹酚酸 B 50mg/(kg·d), 对照组和模型组大鼠仅给予等量生理盐水, 连续 21d。荧光素眼底血管造影 (FFA) 技术观察给药前后视网膜静脉结构; HE 染色观察大鼠视网膜组织病理变化; 视网膜电图 (ERG) 评估大鼠视网膜功能; 免疫荧光染色技术检测各组大鼠视网膜组织中血管内皮生长因子 A (VEGFA) 荧光表达情况; Western blotting 法检测视网膜组织中 HIF-1 α 、STAT3、p-STAT3 及 VEGFA 蛋白相对表达量。

结果: 与对照组比较, 模型组大鼠视网膜阻塞处血流再通, 有效侧支循环丰富, 但形状不规则, 有荧光渗漏; 丹酚酸 B 组大鼠视网膜静脉循环恢复, 形状逐渐规则, 血管侧支减少; 模型组和丹酚酸 B 组视网膜有不同程度病理损伤, 同时两组大鼠 ERG a 波和 b 波振幅、视网膜总层 (RTL)、内核层 (INL) 和外核层 (ONL) 厚度降低, VEGFA 荧光强度增强, HIF-1 α 、p-STAT3 及 VEGFA 蛋白相对表达量升高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 丹酚酸 B 大鼠视网膜组织病理学损伤有所减轻, ERG a 波和 b 波振幅、RTL、INL 和 ONL 厚度升高, VEGFA 荧光强度减弱, HIF-1 α 、p-STAT3 及 VEGFA 蛋白相对表达量降低 ($P<0.05$)。

结论: 丹酚酸 B 可减轻 RVO 大鼠视网膜组织病理学损伤, 改善视网膜功能, 这可能与抑制 HIF-1 α /STAT3/VEGFA 途径激活, 减少血管新生有关。

关键词: 丹酚酸 B; 视网膜静脉阻塞; 损伤; 视网膜; 血管新生

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.03

Protective effect of salvianolic acid B on retina and its influence on angiogenesis in retinal vein occlusion injured rat model

Zhi-Qiang Liu, Ya-Kun Li, Mei Bai, Xiang-Dong Guo, Chun-Li Liang

Foundation item: Key Research and Development Plan Project of Zhangjiakou (No.2021070D)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075100, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Qiang Liu, Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075100, Hebei Province, China. sidia0587@163.com
Received: 2023-03-13 Accepted: 2023-10-08

Abstract

• **AIM:** To investigate the protective effect of salvianolic acid B on retina and its influence on angiogenesis in retinal vein occlusion (RVO) injured rats.

• **METHODS:** SD rats were randomly divided into control group, model group and salvianolic acid B group, with 10 rats in each group. In addition to the control group, rats in model group and salvianolic acid B group were induced RVO by Bengal red combined with laser photodynamic method. The rats in salvianolic acid B group were intraperitoneally injected with salvianolic acid B 50 mg/(kg·d), while the rats in control group and model group were only given the same amount of normal saline for 21 consecutive days. Fundus fluorescein angiography (FFA) was used to observe the retinal vein structure before and after administration. HE staining was used to observe the pathological changes of rat retina. The retinal function of rats was evaluated by electroretinogram (ERG). The fluorescence expression of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) in retina of rats in each group was detected by immunofluorescence staining. The relative expression of HIF-1 α , STAT3, p-STAT3 and VEGFA proteins in retinal tissue were detected by Western blotting.

• **RESULTS:** Compared with the control group, the blood flow at the retinal obstruction in the model group was recanalized, and the effective collateral circulation was abundant, but the shape was irregular, and there was fluorescence leakage. In salvianolic acid B group, the retinal vein circulation recovered, the shape became regular gradually, and the collateral vessels decreased.

The retina of the model group and salvianolic acid B group showed different degrees of pathological damage. At the same time, the amplitude of ERG a wave and b wave, the thickness of retinal total layer (RTL), inner nuclear layer (INL) and outer nuclear layer (ONL) decreased, the fluorescence intensity of VEGFA enhanced, and the relative expression of HIF-1 α , p-STAT3 and VEGFA protein increased ($P<0.05$). Compared with the model group, the retinal histopathological damage of salvianolic acid B rats was alleviated, the amplitude of ERG a-wave and b-wave, the thickness of RTL, INL and ONL were increased, the fluorescence intensity of VEGFA was weakened, and the relative expression of HIF-1 α , p-STAT3 and VEGFA proteins was decreased ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** Salvianolic acid B can alleviate the retinal histopathological injury and improve retinal function in RVO rats, which may be related to inhibiting the activation of HIF-1 α /STAT3/VEGFA pathway and reducing angiogenesis.

• **KEYWORDS:** salvianolic acid B; retinal vein occlusion; injury; retina; angiogenesis

Citation: Liu ZQ, Li YK, Bai M, *et al.* Protective effect of salvianolic acid B on retina and its influence on angiogenesis in retinal vein occlusion injured rat model. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(11):1781-1786

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是一种严重的视网膜血管疾病,涉及血管生成和黄斑水肿等并发症,可导致视力减弱甚至失明^[1]。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物、皮质类固醇和激光疗法已被用于治疗继发于视网膜中央 RVO 和分支 RVO 的黄斑水肿^[2-3],但治疗效果和应用具有局限性^[4],仍有 15%~40% 患者视力无反应或仅部分反应^[5],因此积极探索治疗效果显著且副作用小的其他药物具有重要意义。丹酚酸 B 是传统中药丹参的主要有效水溶性成分,具有抑制血管新生的作用^[6],但关于其是否可通过影响血管生成发挥对 RVO 损伤的改善作用尚未见报道,故本研究拟构建 RVO 大鼠模型,并经丹酚酸 B 治疗,探讨丹酚酸 B 对 RVO 大鼠视网膜组织病理、功能和血管生成相关因子的表达影响,以期对 RVO 抗 VEGF 药物选择提供一定参考资料。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 **实验动物** SPF 级雄性 SD 大鼠 35 只,6~8 周龄,体质量为 200 \pm 20g,济南朋悦实验动物繁育有限公司提供[SCXK(鲁)2019-0003]。经裂隙灯检查,所有大鼠均排除眼部疾患。在室温(23 \pm 3) $^{\circ}$ C,湿度 40%~65% 环境下普通饲养,12h 光-暗交替,给予充足水和普通饲料,适应性饲养 1wk。本研究经河北北方学院实验动物伦理学委员会审批。

1.1.2 **药品和主要试剂及仪器** 丹酚酸 B(纯度 \geq 98%)(YRD029)购自成都仪睿生物科技有限公司;孟加拉玫瑰红(纯度 \geq 95%)(632-69-9)购自 Sigma-Aldrich(上海)

贸易有限公司;缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF1 α)(ab216842)、信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)(ab68153)、p-STAT3(ab267373)、VEGF(ab46154)抗体购自美国 Abcam 公司;YZ5T 型裂隙灯显微镜购自苏州六六视觉科技股份有限公司;GYC1000 眼底激光仪购自英国 Optoprobe 公司;Invitrogen iBright 凝胶成像系统购自赛默飞世尔生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 **造模和分组及给药** 随机选取 10 只 SD 大鼠作为对照组,剩余 25 只均利用孟加拉玫瑰红联合激光光动力法诱导 RVO 大鼠模型^[7-8]:腹腔注射戊巴比妥钠 40mg/kg 麻醉大鼠,0.4% 盐酸奥布卡因和 1% 丁卡因进行局部麻醉,复方托吡卡胺滴眼液(5mg/mL)充分扩瞳(为防止角膜表面干燥和视网膜视野受损,在实验过程中定期使用氯化钠 9mg/mL 滴眼),后经尾静脉注射 0.25mL 孟加拉玫瑰红(50mg/kg),3~5min 后,大鼠左眼角膜上放置滴加氧氟沙星眼膏的盖玻片,采用波长 532nm 的眼底激光仪沿着视网膜分支静脉进行激光照射以缩小血管,照射点距离视神经乳头 1.5~3.0 视盘直径(papilla disc, PD),功率 60mW,光斑 60 μ m,时间 0.4s,见激光处静脉变细约 1PD 后,调整功率为 80mW,光斑 100 μ m,时间 0.5s 至视网膜静脉血流中断,远端静脉扩张,即造模成功。对照组仅尾静脉注射生理盐水,不施以激光诱导。成模大鼠 21 只,随机剔除 1 只,剩余大鼠随机分为模型组和丹酚酸 B 组,每组各 10 只,避光 12h 后次日给药。其中丹酚酸 B 组大鼠腹腔注射丹酚酸 B 50mg/(kg \cdot d),对照组及模型组大鼠仅注射等量生理盐水,连续 21d。

1.2.2 **荧光素眼底血管造影技术观察视网膜静脉结构** 给药前和给药 21d 后腹腔注射戊巴比妥钠 40mg/kg 麻醉大鼠,复方托吡卡胺滴眼液(5mg/mL)充分扩瞳,腹腔注射 10% 荧光素钠 0.3mL,结膜颜色呈黄色变化后,利用 F-10 共焦激光扫描检眼镜进行荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查,观察眼底情况并拍照。

1.2.3 **视网膜电图评估视网膜功能** 给药 21d 后,各组大鼠暗适应 12h,麻醉及散瞳操作方法同前,视网膜电图(electroretinogram, ERG)^[9]中,记录电极为氯化银电极,固定在角膜中央,不锈钢电极针分别作为参考电极和接地电极分别放在颊部和尾根部,暗光 ERG 使用 RET Iport 系统进行,LED 闪光强度为 -0dB (3.00cds/m²),刺激频率为 0.15Hz,绘图时间为 150ms,记录 a 波和 b 波振幅(μ V)。其中光刺激下,开始的一个负波为 a 波,后出现一个正波为 b 波;a 波振幅指从基线到 b 波波谷底部的垂直距离;b 波振幅指 a 波波谷到 b 波波峰的垂直距离。

1.2.4 **HE 染色观察视网膜组织学变化** 给药 21d 后,腹腔注射戊巴比妥钠 40mg/kg 麻醉大鼠并施行安乐死,迅速摘除各组大鼠左眼球,镜下使用手术显微剪去除角膜和晶状体,取 5 只置于 4 $^{\circ}$ C 含 4% 多聚甲醛的固定液中固定 48h 以上。根据静脉阻塞部位常规制备石蜡切片,苏木精染色 5min,0.5% 盐酸乙醇分化 10s,伊红液复染 30s,水洗后梯度乙醇脱水,二甲苯透明,晾干后中性树胶封片,镜下观察

并利用 Image pro plus 软件测量视网膜总层(RTL)、内核层(inner nuclear layer, INL)和外核层(outer nuclear layer, ONL)厚度。

1.2.5 VEGFA 免疫荧光染色评估血管生成 石蜡切片常规脱蜡、脱水,于 3% H_2O_2 中孵育 10min 以阻断内源性过氧化物酶活性,磷酸盐缓冲盐水漂洗 3 次,1%牛血清白蛋白孵育 1h 以阻断非特异性抗体,后将切片与 VEGFA 抗体(1:200 稀释)在 4℃ 下孵育过夜,磷酸盐缓冲盐水洗涤 3 次,与 Cy3 标记的山羊抗兔 IgG(H+L) 荧光二抗(1:200 稀释)室温下孵育 1h,漂洗 3 次后,DAPI 染核 5min,荧光倒置显微镜下观察并拍照记录。以相对于对照组的 VEGFA 荧光强度(%) 评估血管生成情况。

1.2.6 Western blot 检测视网膜组织中 HIF-1 α 、STAT3、p-STAT3 及 VEGFA 蛋白表达 给药 21d 后,取各组 5 只大鼠视网膜组织(液氮中保存备用),预冷 RIPA 裂解液匀浆裂解,4℃ 下高速离心后取上清,BCA 法测定蛋白浓度,调整蛋白为统一浓度,加热变性蛋白。SDS-PAGE 分离等量蛋白并湿转至 PVDF 膜上,5% 脱脂牛奶 37℃ 封闭 2h,一抗 4℃ 孵育过夜,辣根过氧化物酶偶联的二抗室温孵育 2h,ECL 显影,凝胶成像系统曝光并成像。Image J 软件分析条带灰度值,以目的蛋白与内参 GAPDH 灰度值比值表示蛋白的相对表达量。

统计学分析:采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步的组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 丹酚酸 B 对 RVO 大鼠视网膜静脉的影响 FFA 显示,治疗前对照组大鼠视网膜荧光在血管内均分布均匀;而模型组大鼠视网膜光凝部位可见明显静脉阻塞,远端视网膜静脉扩张、迂曲并伴有出血,毛细血管灌注破坏,21d 后部分血管荧光不完整,有效侧支循环丰富,但形状不规则,见有荧光渗漏;丹酚酸 B 组大鼠治疗前视网膜病变同模型组,而经过丹酚酸 B 治疗 21d 后视网膜静脉循环恢复,形状逐渐规则,血管侧支减少,见图 1。

2.2 丹酚酸 B 对 RVO 大鼠 a 波和 b 波振幅的影响 与对照组比较,模型组和丹酚酸 B 组大鼠 ERG a 波和 b 波振幅降低(均 $P<0.05$);与模型组比较,丹酚酸 B 大鼠 ERG a 波和 b 波振幅升高(均 $P<0.05$),见图 2,表 1。

2.3 丹酚酸 B 对 RVO 大鼠视网膜组织病理变化的影响 HE 染色结果显示,对照组大鼠视网膜组织结构完整、各层排列整齐、界限清晰,视网膜神经节细胞呈单层排列,未见明显病理学损伤;模型组大鼠可见明显视网膜神经节细胞减少,分层排列紊乱,部分细胞坏死溶解,存在空泡化,INL 和 ONL 明显变薄;丹酚酸 B 组大鼠视网膜组织病理损伤相对于模型组有所改善。与对照组比较,模型组和丹酚酸 B 组大鼠 RTL、INL 和 ONL 厚度均降低(均 $P<0.05$);与模型组比较,丹酚酸 B 组大鼠 RTL、INL 和 ONL 厚度均升高(均 $P<0.05$),见图 3,表 2。

2.4 丹酚酸 B 对 RVO 大鼠视网膜血管新生的影响 三组大鼠视网膜组织中 VEGFA 荧光强度比较差异有统计学意

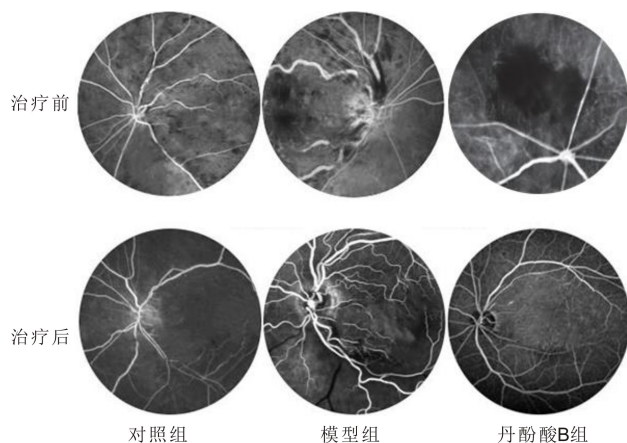


图 1 给药前后大鼠视网膜静脉结构观察。

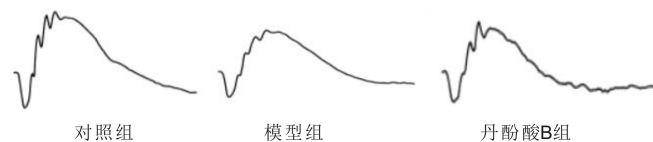


图 2 各组大鼠 ERG 图像。

表 1 各组大鼠 a 波和 b 波振幅比较 ($n=10, \bar{x}\pm s, \mu V$)

组别	a 波	b 波
对照组	151.85 \pm 11.02	423.76 \pm 29.86
模型组	79.74 \pm 9.41 ^a	247.12 \pm 18.70 ^a
丹酚酸 B 组	123.46 \pm 10.16 ^{a,c}	351.89 \pm 23.67 ^{a,c}
<i>F</i>	126.388	131.395
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注:^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs 模型组。

表 2 各组大鼠视网膜 RTL、INL 和 ONL 厚度比较

组别	RTL	INL	ONL
对照组	196.61 \pm 12.58	41.26 \pm 2.32	56.91 \pm 3.78
模型组	121.58 \pm 8.69 ^a	30.75 \pm 2.03 ^a	19.16 \pm 2.01 ^a
丹酚酸 B 组	165.74 \pm 11.81 ^{a,c}	36.94 \pm 1.85 ^{a,c}	40.32 \pm 3.11 ^{a,c}
<i>F</i>	57.151	32.385	191.785
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs 模型组。

义($F=190.806, P<0.001$)。与对照组(100 \pm 0)%比较,模型组(305.57 \pm 24.62)%和丹酚酸 B 组(172.93 \pm 15.74)%大鼠视网膜组织中 VEGFA 荧光强度增强(均 $P<0.05$);与模型组比较,丹酚酸 B 组大鼠视网膜组织中 VEGFA 荧光强度减弱($P<0.05$),见图 4。

2.5 丹酚酸 B 对 RVO 大鼠视网膜 HIF-1 α 、STAT3、p-STAT3 及 VEGFA 蛋白表达的影响 组间 STAT3 蛋白相对表达量无显著性变化($P>0.05$);与对照组比较,模型组和丹酚酸 B 组大鼠视网膜组织中 HIF-1 α 、p-STAT3 及 VEGFA 蛋白相对表达量升高(均 $P<0.05$);与模型组比较,丹酚酸 B 组大鼠视网膜组织中 HIF-1 α 、p-STAT3 及 VEGFA 蛋白相对表达量降低(均 $P<0.05$),见图 5,表 3。

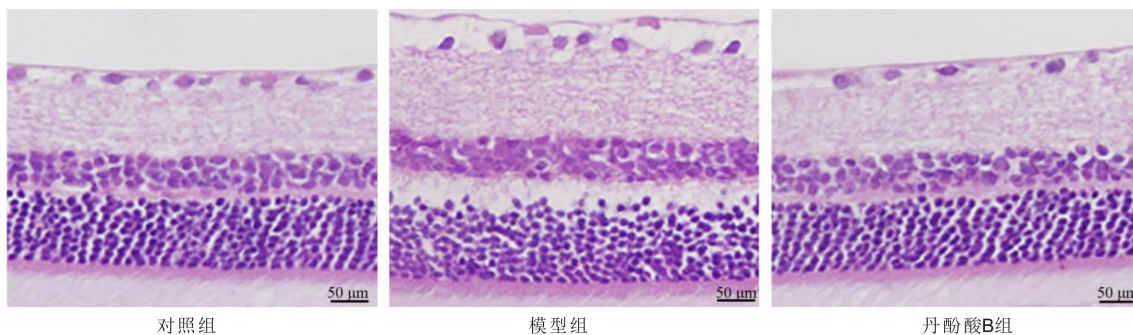


图3 各组大鼠视网膜组织 HE 染色图。

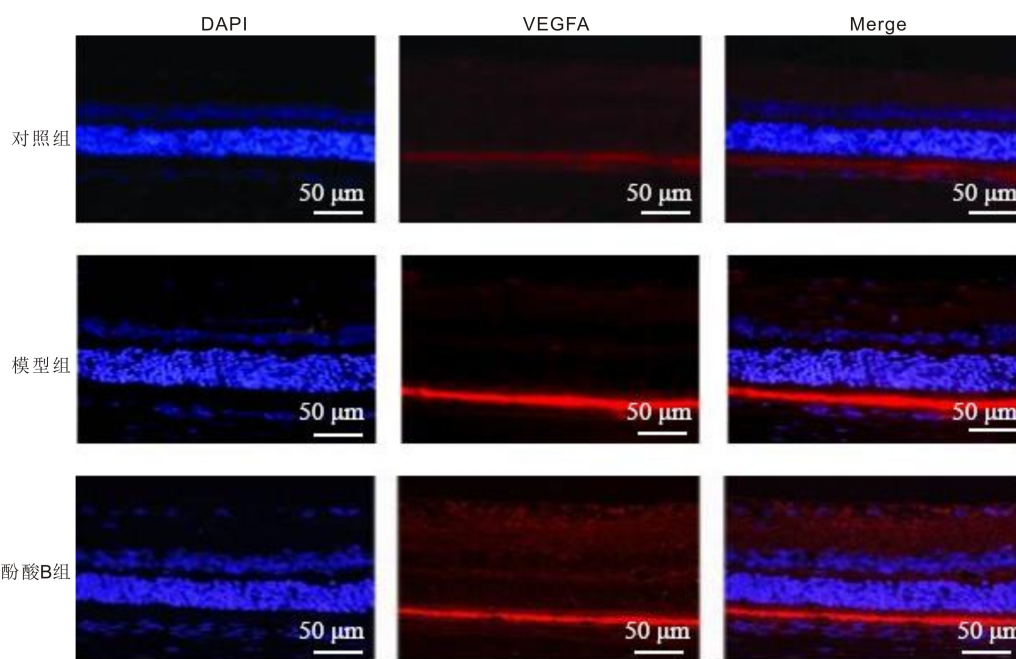


图4 各组大鼠视网膜组织中 VEGFA 荧光染色图。

表3 各组大鼠视网膜组织中被检蛋白相对表达量比较

($n=5, \bar{x} \pm s$)

组别	HIF-1 α	STAT3	p-STAT3	VEGFA
对照组	0.18 \pm 0.01	0.44 \pm 0.02	0.10 \pm 0.01	0.23 \pm 0.02
模型组	0.41 \pm 0.03 ^a	0.43 \pm 0.03	0.21 \pm 0.02 ^a	0.86 \pm 0.05 ^a
丹酚酸 B 组	0.30 \pm 0.02 ^{a,c}	0.44 \pm 0.03	0.15 \pm 0.02 ^{a,c}	0.57 \pm 0.03 ^{a,c}
<i>F</i>	141.786	0.227	50.556	392.500
<i>P</i>	<0.001	0.800	<0.001	<0.001

注:^a P <0.05 vs 对照组;^c P <0.05 vs 模型组。

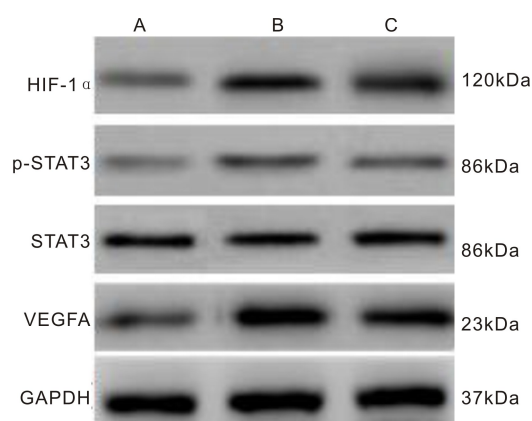


图5 各组大鼠视网膜组织中 HIF-1 α 、STAT3、p-STAT3 及 VEGFA 蛋白条带 A:对照组;B:模型组;C:丹酚酸 B 组。

3 讨论

视网膜需要大量氧气来维持其生理功能,RVO 通常会引起血流量减少和毛细血管脱落,导致视网膜缺氧进而诱发 VEGF 表达上调,而 VEGF 可增加血管通透性并导致血-视网膜屏障破坏,在黄斑水肿和视网膜新生血管形成中发挥重要作用^[10]。因此,靶向 VEGF 的药物被认为是一种有前途的治疗方法。目前,抗 VEGF 主要通过直接干预降低 VEGFA 表达,临床研究证实有效,然而,抗 VEGF 药物仍然不可避免地表现出一些潜在缺点^[11],因此促进血流恢复同时降低 VEGF 表达,减弱血管通透性、抑制血管过度新生可作为 RVO 药物治疗策略的靶点。

丹酚酸 B 为丹参水溶性成分丹酚酸的有效单体之

一,体外实验已证实有较强的抗氧化、抗血栓生成及心脑血管保护作用^[12-13]。RVO模型旨在成功实现视网膜静脉闭塞,导致缺氧缺血性损伤、视网膜屏障破裂、神经元死亡和视网膜水肿,本研究模型组大鼠视网膜光凝部位可见明显静脉阻塞,远端视网膜静脉扩张、迂曲并伴有出血,毛细血管灌注破坏,经过21d后可见部分血管荧光不完整,有效侧支循环丰富,但形状不规则,见有荧光渗漏。相关临床研究同样表明视网膜分支静脉阻塞患者脉络膜血管指数升高,而抗VEGF治疗可减小脉络膜血管指数^[14]。分析本研究中模型组大鼠视网膜病变可能是由于光凝造成血流阻断,血管压力升高,使得血管破裂,阻塞位置出现荧光渗漏,而阻塞部位远端血液充盈不足,使得大量毛细血管新生。此外,激光光凝对视网膜光凝区产生热效应、光化学效应和器质性损伤,对细胞内蛋白质结构造成一定程度的破坏,从而使毛细血管的管壁通透性升高,血管内容物渗出,导致视网膜缺血缺氧,诱导大量毛细血管新生,建立起丰富的毛细血管侧支网络^[15-16]。丹酚酸B组大鼠治疗前视网膜病变同模型组,而经过21d丹酚酸B治疗后视网膜静脉循环恢复,形状逐渐规则,血管侧支减少,可能是由于丹酚酸B具有一定的溶栓作用,通过促进眼底视网膜阻塞血管再通减轻血管阻塞引起的病变^[17-18]。

ERG是视网膜对光刺激的电反应,其组成部分a波、b波和振荡电位的振幅和时间模式取决于视网膜的功能完整性,到达视网膜的测试闪光强度和环境照明,其中a波测量视网膜感光器响应,b波是较为敏感的视网膜缺血指标,可反映视网膜INL细胞的电活动,均可用于评估视网膜功能^[19]。研究发现,a波、b波振幅降低提示视网膜功能障碍^[20]。ONL由感光视锥细胞和视杆细胞组成,INL有助于光信号转导,ONL感光细胞丢失可用于评估视网膜功能和视网膜敏感性^[21]。本研究结果显示,与对照组比较,模型组大鼠ERG a波和b波振幅均下降,同时INL和ONL厚度均降低,提示视网膜功能障碍;经丹酚酸B治疗后,模型大鼠ERG a波和b波振幅均升高,结合大鼠视网膜组织学变化结果,提示丹酚酸B可能通过促进血流恢复,减轻大鼠视网膜缺血缺氧性病理损伤进而改善视网膜功能。

HIF-1 α 是对氧变化最敏感的转录因子,在缺氧诱导的视网膜色素上皮细胞血管生成中起重要作用。当机体缺氧时,HIF-1 α 与HIF-1 β 结合形成化合物,可激活下游靶基因,调节一系列血管活性因子和细胞因子的基因表达和蛋白质合成^[22]。据报道,HIF-1 α 可通过激活STAT3分子促进病理性新生血管形成,STAT3分子进一步调节其下游基因,包括VEGF^[23]。而VEGF过表达是视网膜新生血管形成和血管渗漏的主要原因,可加重视网膜病理损伤及视觉障碍^[24]。Yu等^[25]基于化学计量学方法和谱效关系研究补肾活血方治疗糖尿病视网膜病变的Q标志物,发现丹酚酸B可显著抑制VEGF和HIF-1 α 表达。本研究经VEGFA免疫荧光染色和Western blotting法检测,发现模型组大鼠视网膜组织中VEGFA、HIF-1 α 和p-STAT3

蛋白相对表达量均升高,而经丹酚酸B作用后,三者蛋白表达均下调,结合上述实验结果,提示丹酚酸B可能通过促进RVO大鼠静脉阻塞血流恢复,减轻视网膜组织缺氧性损伤,抑制HIF-1 α /STAT3/VEGF信号通路激活,降低VEGFA表达进而减少病理性新生血管形成,改善视网膜功能。本研究结果与许琳等^[26]研究报道的叔丁基对苯二酚通过下调HIF-1 α 和VEGF蛋白表达,可抑制糖尿病视网膜病变大鼠视网膜血管新生具有一致性。

综上所述,丹酚酸B可减轻RVO大鼠视网膜组织病理学损伤,改善视网膜功能,这可能与抑制HIF-1 α /STAT3/VEGFA途径激活,减少血管新生有关。

参考文献

- 1 顾冉冉,赵博军. 视网膜静脉阻塞中西医结合研究 2021;13(3):196-199,202
- 2 Drozdova EA. Long-term outcomes of anti-VEGF therapy for macular edema in retinal vein occlusion. *Vestn Oftalmol* 2022;138(3):140-148
- 3 吴素兰,毛剑波,沈丽君,等. 康柏西普联合激光治疗缺血型视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2020;20(2):350-353
- 4 Zhang WY, Liu Y, Sang AM. Efficacy and effectiveness of anti-VEGF or steroids monotherapy versus combination treatment for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2022;22(1):472
- 5 Wallsh JO, Gallemore RP. Anti-VEGF-resistant retinal diseases: a review of the latest treatment options. *Cells* 2021;10(5):1049
- 6 Fan FT, Liu F, Shen PL, et al. Salvianolic acid B, a new type I IRE1 kinase inhibitor, abrogates AngII-induced angiogenesis by interacting with IRE1 in its active conformation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2023;50(1):82-95
- 7 吕小利,邹红,黎蕾,等. 加味桃红四物汤灌胃治疗视网膜静脉阻塞大鼠的实验研究. *上海中医药杂志* 2019;53(8):81-88
- 8 Mæng MO, Roshanth N, Kruse A, et al. Laser-induced porcine model of experimental retinal vein occlusion: an optimized reproducible approach. *Medicina* 2023;59(2):243
- 9 Qin YL, Ji MQ, Deng TT, et al. Functional and morphologic study of retinal hypoperfusion injury induced by bilateral common carotid artery occlusion in rats. *Sci Rep* 2019;9(1):80
- 10 丁雪菲,李秋明,赵秋朴,等. 抗VEGF或抗炎治疗对视网膜静脉阻塞继发不同类型黄斑水肿的短期疗效比较. *国际眼科杂志* 2022;22(3):500-504
- 11 李玉琢,刘晓燕,武海军. 视网膜中央静脉阻塞抗VEGF治疗后出现视网膜中央动脉阻塞1例. *菏泽医学专科学校学报* 2022;34(3):74-75,97
- 12 Sun JM, Ho CK, Gao Y, et al. Salvianolic acid B reduces the inflammation of fat grafts by inhibiting the NF-kb signalling pathway in macrophages. *Aesthet Surg J* 2023;43(5):NP372-NP390
- 13 张爱婷,王春光,要彤,等. 丹酚酸B诱导血管新生对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护机制及凋亡相关蛋白研究. *中医药导报* 2021;27(6):20-24
- 14 王少龙,孙艳,侯宁,等. 视网膜分支静脉阻塞抗VEGF治疗患者脉络膜血管指数的变化及其临床意义. *山东医药* 2022;62(28):34-37
- 15 杨宇琴,唐慧新,李景景,等. 加味桃红四物汤阻断大鼠视网膜静脉阻塞模型 JAK2-STAT3 通路活化的机制. *上海中医药杂志* 2022;56(10):71-75

16 李霞, 张茂菊. 携带 TSP-1 的脐带间充质干细胞来源外泌体对视网膜静脉阻塞大鼠视网膜变性的保护作用. *河北医学* 2022;28(7):1080-1087

17 潘显梅, 夏明峰, 李静. 丹酚酸 B 介导巨噬细胞 Piezo1/MAPK/YAP 轴对动脉粥样硬化的保护作用. *中国动脉硬化杂志* 2023;31(1):17-23

18 李红, 张云, 付丙月, 等. 丹酚酸对 ADP 诱导的血小板聚集的影响. *食品与药品* 2021;23(1):52-55

19 杨义, 张文芳, 李玉婷, 等. 复方血栓通胶囊对高海拔视网膜病变大鼠的保护作用. *国际眼科杂志* 2021;21(2):211-216

20 Matsushima T, Yoshikawa Y, Shimura A, *et al.* Electrophysiological monitoring of focal and entire retinal function during treatment with intravitreal methotrexate for intraocular lymphoma. *Case Rep Ophthalmol* 2021;12(1):277-282

21 Marques J, Marta A, Baptista PM, *et al.* Retinal sensitivity and structural changes after focal photocoagulation for diabetic macular edema: a multisectorial comparison. *Ophthalmic Res* 2021; 64(6):960-966

22 Hu PH, Liu GH, Sun HP, *et al.* Expressions of HIF-1 α and miR-210 in aqueous humor of patients with central retinal vein occlusion combined with macular edema. *Pak J Med Sci* 2022; 38(5):1327-1332

23 Kong LC, Li JJ, Yang YQ, *et al.* Paeoniflorin alleviates the progression of retinal vein occlusion via inhibiting hypoxia inducible factor-1 α /vascular endothelial growth factor/STAT3 pathway. *Bioengineered* 2022;13(5):13622-13631

24 Nguyen QD, Heier JS, Do DV, *et al.* The Tie2 signaling pathway in retinal vascular diseases: a novel therapeutic target in the eye. *Int J Retina Vitreous* 2020;6:48

25 Yu YT, Zhu ZY, Xie MJ, *et al.* Investigation on the Q-markers of Bushen Huoxue Prescriptions for DR treatment based on chemometric methods and spectrum-effect relationship. *J Ethnopharmacol* 2022;285(13):114800

26 许琳, 祝莹, 吕波, 等. 叔丁基对苯二酚对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜新生血管生成及 HIF-1 α /VEGF 通路蛋白的影响. *临床和实验医学杂志* 2021;20(12):1241-1245

2023《中国科技期刊引证报告》核心版眼科期刊主要指标及排名 (以综合评价总分为序)

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	2068	2	1.881	1	76.2	1
眼科新进展	1189	3	0.766	2	56.9	2
国际眼科杂志	2095	1	0.728	4	55.2	3
中华实验眼科杂志	1114	4	0.760	3	37.6	4
中华眼科医学杂志电子版	167	10	0.458	8	37.4	5
中华眼底病杂志	719	6	0.564	6	34.6	6
临床眼科杂志	341	8	0.302	9	32.3	7
眼科	355	7	0.302	9	21.7	8
中华眼视光学与视觉科学杂志	753	5	0.591	5	19.4	9
中国斜视与小儿眼科杂志	239	9	0.500	7	15.7	10

摘编自 2023 版《中国科技期刊引证报告》核心版