

原花青素在眼科应用的研究进展

潘裕锦^{1,2}, 秦波²

基金项目:广东省建设中医药强省科研课题(No. 20122030)

作者单位:¹(510632)中国广东省广州市,暨南大学;²(518000)中国广东省深圳市,暨南大学附属深圳眼科医院 深圳市眼科医院

作者简介:潘裕锦,在读硕士研究生,研究方向:青光眼、白内障。

通讯作者:秦波,博士,主任医师,研究方向:眼外伤、眼底病。

qinbozf@163.com

收稿日期:2014-07-08 修回日期:2014-10-08

Research progress of proanthocyanidins in ophthalmic applications

Yu-Jin Pan^{1,2}, Bo Qin²

Foundation item: Scientific Research Project of Constructing Chinese Medicine Powerful Province of Guangdong Province (No. 20122030)

¹Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China; ²Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Bo Qin. Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. qinbozf@163.com

Received:2014-07-08 Accepted:2014-10-08

Abstract

• Proanthocyanidins is an effective antioxidants and free radical scavenger derived from kinds of plants in nature. It has some advantages that high absorptivity and bioactivity, low toxicity, which contain broad pharmacological functions such as dropping high blood pressure, reducing blood fat, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-aging, anti-fatigue and preventing cardiovascular and cerebrovascular diseases. In this paper, we summarized its physicochemical properties, pharmacologic action and the ophthalmological studies which mainly in keratopathy, cataract, glaucoma, uveitis, retinopathy, traumatic optic neuropathy and asthenopia. With the deeper research and more unequivocal in the pharmacological mechanism of proanthocyanidins, it should make the most of its values in medicine. And some more economical and effective drugs are expected to be provided for the clinical ophthalmology in the near future.

• KEYWORDS: proanthocyanidins; pharmacological effects; keratopathy; cataract; glaucoma; retinopathy; traumatic optic neuropathy; asthenopia

Citation: Pan YJ, Qin B. Research progress of proanthocyanidins in ophthalmic applications. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014; 14(11):1987-1990

摘要

原花青素是一种广泛存在于自然界植物中的多酚化合物。它具有极强的抗氧化活性和自由基清除能力,并且具有高效、低毒和高生物利用率等优点,可起到降血压、降血脂、抗炎、抗肿瘤、抗衰老、抗疲劳以及预防心脑血管疾病等功效。本文综述了原花青素的理化性质、药理作用、毒理作用及其在眼科应用的最新研究进展,主要是在角膜病、白内障、青光眼、葡萄膜炎、视网膜病变、视神经病变、眼外伤及视疲劳等方面进行概述。相信在不久的将来能对其药物作用机制进一步阐明,发挥其更大的医用价值,为眼科临床应用提供更多经济且有效的药物。

关键词:原花青素;药理作用;角膜病;白内障;青光眼;视网膜病变;外伤性视神经病变;视疲劳

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.19

引用:潘裕锦,秦波.原花青素在眼科应用的研究进展.国际眼科杂志 2014;14(11):1987-1990

0 引言

原花青素(proanthocyanidin, PC)是广泛存在于植物界的一类多酚化合物,具有极强的抗氧化活性^[1]及血管内皮保护作用^[2],在抗癌^[3]、防治心血管疾病^[4]、糖尿病^[5]及保健^[6]等医学领域发挥重要作用。近年来原花青素在眼科中的研究广泛开展,研究内容不断深入,以下就其最新的研究进展作一综述。

1 原花青素的化学结构及理化性质

原花青素又称聚黄酮醇类多酚,是由数量不同的儿茶素及表儿茶素缩合而成的二聚体,具有 C6·C3·C6 的结构特征,根据分子的聚合程度,原花青素可分为单体、寡聚体和多聚体。目前研究最多的葡萄籽提取物是寡聚原花青素(oligomeric proanthocyanidins, OPC)。原花青素通常为红棕色粉末,气微、味涩,溶于水及甲醇、乙醇等极性较大的有机溶剂,不溶于乙醚、三氯甲烷、苯等极性较小的有机溶剂^[7,8]。其在酸性条件下较稳定,在碱性条件下不稳定,遇到光、热及氧气时容易氧化缩合成聚合体,故需在阴凉干燥及密封避光的环境保存。也可通过制剂学方法将其制成药物中间体如微囊、微乳、脂质体、包合物等增加其稳定性^[9]。

2 原花青素的生理作用

原花青素易于被吸收,生物利用度好,在体内胃肠道迅速吸收后,45min 可达到最高血液浓度,半衰期约 5h,14% 在 11h 内经胆汁排泄,70% 在 24h 后以 CO₂、尿液及粪便的形式排泄,在血液、肝及肾中是非特异性结合,在

皮肤、血管壁及胃肠黏膜为特异性结合,以葡胺聚糖水平升高为特征,主要作用靶器官为结缔组织,其代谢的重要场所是肠-肝循环^[7,8]。

3 原花青素的药理作用

3.1 原花青素抗氧化活性作用 原花青素分子结构中富含酚羟基,能够提供大量的氢或中子,因此具有超强的抗氧化活性,能清除体内大量的自由基。其清除自由基的能力是维生素 C 的 20 倍,是维生素 E 的 50 倍^[10]。原花青素所具有的各种药理功能,大部分与其强抗氧化活性及清除自由基的能力密切相关。王颖等^[11]在研究葡萄籽提取物原花青素对糖尿病小鼠抗氧化保护作用的影响中,发现给予小鼠灌胃原花青素 28d 后,高剂量组小鼠的全血和肝组织中 SOD 和 GSH-Px 活性均显著高于对照组,中、高剂量组小鼠的全血和肝组织中丙二醛(MDA)含量均显著低于对照组。这些都说明了原花青素具有明显的抗氧化保护作用。

3.2 原花青素保护血管内皮作用 张微等^[12]用含有不同浓度原花青素的培养液培养血管内皮细胞,以丙二醛(MDA)、乳酸脱氢酶(LDH)、一氧化氮(NO)等作为检测指标,结果显示原花青素呈剂量依赖性降低 H₂O₂ 对内皮细胞生长抑制率,降低 MDA、LDH 的含量,增加培养液中 NO₂⁻、NO₃⁻ 的含量,说明了原花青素可以保护和修复 H₂O₂ 诱导的血管内皮细胞的损伤,这可能与其抗氧化活性及促进 NO 释放有关。而丁黎敏等^[13]体外培养人脐静脉内皮细胞,并在培养液中加入不同浓度原花青素,定量检测各组超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的活力,结果显示原花青素能保持 SOD、GSH-PX 活性,并呈剂量依赖性抑制过氧化氢诱导的内皮细胞的损伤和凋亡。

3.3 原花青素调节糖代谢作用 西班牙的 Cedó 等^[14]在研究高血糖、高胰岛素及高棕榈酸条件下葡萄籽原花青素提取物(GSPE)对胰岛 β 细胞株 INS-1E 的影响中,发现 GSPE 能够在一定条件下调节胰腺 β-细胞的增殖和凋亡。他们进一步深入研究,假设原花青素 microRNAs(miRNAs)的靶点存在胰腺中,并在 MiRWalk 数据库中标识这些靶基因,研究发现其与 miR-1249, miR-30c-1, miR-3544 的基因表达高度相关,并且离子转运及葡萄糖应答都存在调控通路中,说明了原花青素可以通过改变其在胰腺中 miRNA 的表达模式而发挥调控作用^[15]。

3.4 原花青素调节脂肪代谢作用 原花青素可以促进脂肪的代谢,对减轻肥胖及血浆中脂类的调配有重要作用。Caimari 等^[16]每天给仓鼠加服 25mg 原花青素,连续给药 15d 后,发现实验组仓鼠的体质量增长、肥胖指数及白色脂肪组织明显低于对照组。他们认为原花青素可能通过增加相关基因的 mRNA 表达来促进脂肪酸的 β 氧化作用和甘油三酯的循环利用来逆转血浆中磷脂的增加来发挥作用。这说明了低剂量服用原花青素可抑制脂肪的堆积,促进血浆中脂质的有效利用。

3.5 原花青素防治动脉硬化作用 原花青素具有明显的抗动脉粥样硬化效应,能降低动脉粥样硬化患者的颈动脉内中膜厚度,稳定及减小甚至消退斑块。曹爱红等^[4]在葡萄籽原花青素和阿托伐他汀联合应用对老年患者颈动脉粥样硬化的研究中,将存在颈动脉粥样硬化斑块的老年高脂血症患者 122 例,随机分为单药组(阿托伐他汀 20mg/d)和联合用药组(阿托伐他汀 10mg/d 和葡萄多酚

胶囊 400mg/d)。检测治疗前及治疗后 3,6,12mo 测定患者平均最大颈动脉内中膜厚度、斑块积分、斑块性质及血脂和超敏 C 反应蛋白水平的变化。他们研究发现,治疗 3mo 后单药组和联合用药组患者与治疗前比较,血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇均降低($P < 0.01$),并且随着治疗时间的延长进一步降低;联合用药组患者治疗 3mo 后高密度脂蛋白胆固醇水平较治疗前升高 20.2% ($P < 0.05$);治疗后两组患者血清超敏 C 反应蛋白水平均下降(均 $P < 0.05$)。此外联合用药组较单药组斑块总数和不稳定斑块数减少更明显。这表明了葡萄籽原花青素与阿托伐他汀联合应用,可加强抗动脉粥样硬化治疗的效果。但是研究发现原花青素这种抗动脉粥样硬化效应的产生并不依赖于血脂的变化,而与其抗炎、抗氧化、清除氧自由基的作用密切相关。

3.6 原花青素抗癌作用 肿瘤的发生、发展和转移是一个极其复杂的过程,除有许多癌基因、肿瘤抑制基因、转移抑制基因参与外,还有许多信号传递因子和介质的参与^[17]。原花青素作为一种天然药物,在发挥抗癌活性的同时具有对正常的组织和细胞无毒无杀伤作用的特性。原花青素可以阻止促癌因子诱导的癌前病变以及抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡。其抗癌活性大部分是通过对肿瘤细胞有丝分裂的周期调控以及对癌症发生、发展、转移相关信号分子、介质等的调控来实现的^[3]。

4 原花青素毒理作用

各种动物实验及临床研究结果证明^[18],原花青素安全无毒、无致突变性、无致癌性、无致畸胎性、无致敏性。沈继红等^[9]在用葡萄籽提取的原花青素喂养大鼠试验中,给予原花青素剂量梯度分别为 20mg/100g,10mg/100g 和 5mg/100g,为人每日推荐用量的 100,50,25 倍。连续 30d 灌胃给予受试物。结果表明,30d 内大鼠生长发育良好,各试验组动物的体质量、体质量增加量、进食量、食物利用率、血常规、血生化以及脏器系数等各项指标均在正常值范围内,与对照组之间差异无显著性。该受试物对小鼠进行急性毒性试验,LD₅₀ > 10g/kg,说明该物质实际属无毒物质。而小鼠遗传毒性试验(Ames 试验、骨髓嗜多染红细胞微核试验和精子畸形试验)的结果显示急性和遗传毒性测试均为阴性。病理组织学检查亦未发现异常。这些研究都表明了原花青素的毒性极小,应用的安全性很高。

5 原花青素在眼科中的应用 原花青素在眼科中的应用广泛而深入,以下就其在各种眼科疾病中的应用作简要叙述。

5.1 原花青素在角膜病中的应用 原花青素是一种良好的自由基清除剂和脂质过氧化抑制剂,能减轻自由基对眼表的损伤,保证泪液分泌的质和量,促使泪液分泌增多,分布均匀,蒸发减少,流出顺畅,缓解干眼症状。孙禹等^[20]在研究 PC 眼用剂型对干眼症的影响中,发现用药后干眼症患者自觉症状好转,泪膜破裂时间(BUT)延长($P < 0.01$),而且研究表明滴眼液中的 PC 浓度越高,用药时间越长,对于干眼症患者各项指标的改善越显著。这表明了原花青素滴眼液对干眼症的防治有良好的效果。

5.2 原花青素在晶状体疾病中的应用 各种原因导致晶状体混浊称为白内障。一般认为自由基损伤是引起白内障发生发展的共同途径。而原花青素具有非常强的抗氧化活性,能有效清除眼内代谢及损伤产生的自由基,抑制

或延缓白内障的发展。Muthenna 等^[21]在研究肉桂原花青素提取物 B2 对大鼠糖尿病性白内障的影响中,发现原花青素提取物 B2 能够有效地清除氧自由基,从而达到抑制糖尿病性白内障的发生及发展。而 Jia 等^[22]在研究葡萄籽原花青素提取物对晶状体上皮细胞的影响中,发现原花青素能有效的减少过氧化氢导致的氧化损伤,其机制可能是通过减少 NF- κ B 及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 蛋白的活性表达来保护晶状体上皮细胞,从而抑制糖尿病性白内障的发生及发展。成旋等^[23]在研究原花青素对大鼠亚硒酸钠性白内障的预防作用时,将大鼠 45 只随机分为正常组、模型组和药物组,其中药物组在给予亚硒酸钠造模的同时每天给予 80mg/kg 原花青素灌胃,在给药第 5, 10, 15d, 分别每组动物及测定晶状体中丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 以及谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的含量。结果显示第 10, 15d 的药物组晶状体中 MDA 的含量明显降低 ($P < 0.01$), 第 15d 药物组晶状体中 SOD, GSH-Px 含量明显增高 ($P < 0.01$), 而且晶状体中 MDA, SOD, GSH-Px 的含量在该实验中呈现较明显的时间效应关系。这说明了原花青素可明显抑制大鼠亚硒酸钠性白内障的发生发展,其作用机制可能与其较强的抗氧化作用有关。

5.3 原花青素在青光眼疾病中的应用 青光眼病理性高眼压下导致的视野缺损及视神经的损坏,其发病机制非常复杂,但最终的共同通路都是视网膜神经节细胞的凋亡。因此可以在控制眼压的同时应用视神经保护药物阻断视神经损伤及增强视神经存活来阻止病情的进展^[24]。原花青素具有超强的抗氧化作用,能够提高视网膜组织中超氧化物歧化酶的活性,拮抗钙离子超载,降低一氧化氮及谷氨酸对视神经的毒性作用,减轻视网膜组织水肿,减少视网膜神经节细胞的凋亡,延缓青光眼病情的发展^[25]。

5.4 原花青素在葡萄膜炎疾病中的应用 葡萄膜炎病因较多,发病机制极为复杂,目前认为主要的发病因素有感染和自身免疫反应^[26]。而在炎症反应中,前列腺素 (PGS) 是一种重要的介质,能引起局部动脉血管扩张,毛细血管通透性增加。原花青素具有较好的抗氧化、抗炎活性和免疫调节功能,可使炎性介质引起的毛细血管的张力和通透性减小,维持毛细血管的物质转运功能,同时清除炎症反应中产生过多的氧自由基,抑制促分裂原活化蛋白激酶介导的环氧合酶-2 (COX-2) mRNA 及蛋白质的合成,降低诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 COX-2 的表达活性,下调一氧化氮、前列腺素 E2 和 TNF- α 水平,从而抑制葡萄膜炎导致的眼内组织破坏,减少其并发症的发生^[27]。

5.5 原花青素在视网膜疾病中的应用 视网膜疾病中常见的是高血压、动脉硬化及糖尿病引起的视网膜动、静脉阻塞及糖尿病视网膜病变。而原花青素具有超强的抗氧化能力,对糖代谢及脂代谢有良好的调节作用,能够保护血管内皮细胞,减轻视网膜的水肿,营养视神经节细胞。刘莹等^[28]用眼内灌注法形成高眼压建造大鼠视网膜缺血再灌注损伤模型后分组给予 100mg/kg、300mg/kg 剂量原花青素灌胃,以免疫组织化学方法检测视网膜中细胞核因子 κ B (NF- κ B) 的表达,并通过透射电镜观察各时点视网膜的超微结构。结果显示原花青素低、高剂量组中 NF- κ B 的表达明显低于同期缺血再灌注模型组 ($P <$

0.01);电镜下模型组神经节细胞层见部分神经节细胞胞质内细胞器溶解、消失,细胞核固缩,异染色质增多,染色质边集,而原花青素高剂量组神经节细胞层结构基本正常。这说明了原花青素对大鼠视网膜缺血再灌注损伤具有保护作用。其机制可能是通过抑制氧自由基的活性来间接抑制 NF- κ B 的活化,阻断 NF- κ B 所诱导细胞因子表达的反应链,从而起到保护视网膜的作用。Ogawa 等^[29]在蓝光诱导视网膜感光细胞损伤的实验研究中发现原花青素不仅可以减轻和延缓小鼠视网膜光化学损伤导致的感光细胞的凋亡,其机制可能是通过抑制蓝光诱发感光细胞内过多氧化物质的生成及对增强对自由基的清除作用,从而发挥对视网膜细胞的保护作用。

5.6 原花青素在视神经疾病中的应用 目前研究发现,视神经损害的学说包括兴奋氨基酸学说、钙通道学说、一氧化氮学说、自由基学说、凋亡基因调控学说等,而神经细胞内钙超载是细胞凋亡的最后共同通路,许多证据显示细胞内钙离子超负荷及自由基大量生成是造成缺血性视神经病变的重要原因。而原花青素具有超强的自由基清除能力及抑制钙离子的超负荷,并可以改善视神经的血流灌注,从而阻断缺血所诱发的视神经细胞凋亡,从而起到保护视神经的作用。Song 等^[30]建立 2 型糖尿病小鼠的大脑中脑动脉闭塞模型,并用免疫组织化学的方法测量 STAT1 (signal transducers and activators of transcription) 的活性,发现与对照组相比,应用原花青素组中 STAT1 表达阳性的小鼠明显减少,这表明了原花青素对动脉闭塞的 2 型糖尿病小鼠有神经保护作用,其机制可能是通过减少 STAT1 的表达来抑制神经细胞的凋亡,从而减轻神经细胞的损坏。

5.7 原花青素在眼外伤中的应用 在眼球钝挫伤中,尤其是在牵拉引起的视神经机械性损伤及局部组织缺血性损伤中,缺血再灌注和脂质过氧化反应过程会产生大量的活性自由基,而自由基与组织中的蛋白质分子相互作用,使蛋白质分子中的氢游离出来,从而导致细胞内酶系统失活,影响正常的细胞生理功能^[31]。由于原花青素具有超强的抗氧化活性及清除自由基功能,可以抑制脂质过氧化,提高超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性,清除过量自由基,改善微循环,促进局部组织物质代谢,缓解局部组织缺氧状态,减轻视神经进一步损伤。

5.8 原花青素在视疲劳中的应用 视觉疲劳是由于用眼过度造成眼及眼眶周围疼痛、视物模糊、眼睛干涩、流泪以及头痛、头晕等一系列症状和体征^[32]。其发生原因也是多种多样,但主要是由于眼球长时间处于搜索注视状态,造成眼外肌和睫状肌代谢废物 (包括氧自由基) 增加所致。另外视细胞能量消耗过度,所需营养物质不能及时供应,造成黄斑及视网膜恢复时间较平时延长。而花青素能够改善人眼黄斑恢复时间,其作用机制可能是增加眼底微循环的血流,提高物质代谢效率,促进视网膜视杆细胞视紫红质的再生,从而减少黄斑恢复所需时间,改善视觉质量^[33]。同时花青素可以清除体内过多的氧自由基,维持细胞的正常功能。刘春民等^[34]研究 326 名近视青少年,将他们随机分为治疗组和对照组,治疗组予以每日口服花青素 200mg,对照组则每日口服淀粉 200mg。1mo 后观察眼部症状、视力及眼屈光度的变化。结果与对照组相比较,服用花青素治疗组眼部症状明显改善,分别为视物模糊改善 77.2%,眼球发胀 84.9%,眼

痛 93.1%, 畏光 50.6%, 眼干涩 87.3%, 眼球酸累感 81.9% ($P < 0.05$); 轻度近视及早期近视眼远视力平均提高 2~3 行 ($P < 0.05$); 这说明了花青素能明显改善视疲劳症状, 可改善早期近视和轻度近视的远视力。

6 展望

近几年来对原花青素很多方面的研究都取得了很大的进步, 因其药效广泛, 毒副作用极低等优点而备受青睐。但是目前对其发挥生物活性所涉及的分子结构、信号通路以及酶的作用机制尚未完全明了。为了更好的开发和利用原花青素, 需要进一步加深对其作用机制的探讨和研究。进一步明确原花青素发挥生理作用所涉及的各种酶、信号传导途径、受体、靶器官作用位点等, 才能更加科学合理地使用原花青素, 发挥它更大的医用价值。相信在不久的将来原花青素能为眼科临床应用提供更多经济而有效的药物。

参考文献

- 1 解素花, 岳枫, 陈霞, 等. 葡萄籽提取物原花青素抗氧化作用量效关系研究. 中国中医药信息杂志 2013;20(12):37-39
- 2 Garcia-Conesa MT, Tribolo S, Guyot S, et al. Oligomeric procyanidins inhibit cell migration and modulate the expression of migration and proliferation associated genes in human umbilical vascular endothelial cells. *Mol Nutr Food Res* 2009;53(2):266-276
- 3 Huang S, Yang N, Liu Y, et al. Grape seed proanthocyanidins inhibit angiogenesis via the downregulation of both vascular endothelial growth factor and angiopoietin signaling. *Nutr Res* 2012;32(7):530-536
- 4 曹爱红, 张萍, 刘勇, 等. 葡萄籽原花青素联合阿托伐他汀治疗老年颈动脉粥样硬化患者的观察. 中华老年医学杂志 2012;31(5):371-375
- 5 Gu JZH, Chen L, Xu S, et al. Drug-target network and polypharmacology studies of a Traditional Chinese Medicine for type II diabetes mellitus. *Comput Biol Chem* 2011;35(5):293-297
- 6 He F, Pan QH, Shi Y, et al. Chemical synthesis of proanthocyanidins in vitro and their reactions in aging wines. *Molecules* 2008;13(12):3007-3032
- 7 Stoupi S, Williamson G, Viton F, et al. In vivo bioavailability, absorption, excretion, and pharmacokinetics of [^{14}C] procyanidin B2 in male rats. *Drug Metab Dispos* 2010;38(2):287-291
- 8 高羽, 董志. 原花青素的药理学研究现状. 中国中药杂志 2009;34(06):651-655
- 9 卢耀勤, 马龙, 严欢. 葡萄精华软胶囊的制备工艺研究. 新疆医科大学学报 2008;31(5):518-520
- 10 官清, 张珩, 石晓琳. 原花青素药用研究进展. 临床合理用药杂志 2012;5(4):174-175
- 11 王颖, 张桂芳, 赵亮, 等. 葡萄籽提取物原花青素对糖尿病小鼠的抗氧化作用. 中国老年学杂志 2014;34(02):433-435
- 12 张微, 黄小民, 丁黎敏. 原花青素对过氧化氢损伤血管内皮细胞的保护作用. 中国医学创新 2012;9(28):11-12
- 13 丁黎敏, 黄小民, 张卓一, 等. 原花青素对过氧化氢损伤内皮细胞 SOD、GSH-PX 活性的影响. 中国中医急症 2013;22(05):714-716
- 14 Cedó L, Castell-Auví A, Pallarès V, et al. Grape seed procyanidin extract modulates proliferation and apoptosis of pancreatic beta-cells. *Food Chemistry* 2013;138(1):524-530

- 15 Castell-Auví A, Cedó L, Movassat J, et al. Procyanidins modulate microRNA expression in pancreatic islets. *J Agric Food Chem* 2013;61(2):355-363
- 16 Caimari A, Del Bas J, Crescenti A, et al. Low doses of grape seed procyanidins reduce adiposity and improve the plasma lipid profile in hamsters. *Int J Obes* 2013;37(4):576-583
- 17 Mantena SK, Baliga MS, Katiyar SK. Grape seed proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit metastasis of highly metastatic breast carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2006;27(8):1682-1691
- 18 Lluís L, Munoz M, Noguez MR, et al. Toxicology evaluation of a procyanidin-rich extract from grape skins and seeds. *Food Chem Toxicol* 2011;49(6):1450-1454
- 19 沈继红, 张爱军. 葡萄多酚的毒性实验. 毒理学杂志 2006;20(2):96-97
- 20 孙禹, 原慧萍, 周欣荣. 原花青素眼用剂型的临床应用及对干眼症的影响. 哈尔滨医科大学学报 2009;43(3):268-270, 274
- 21 Muthenna P, Raghu G, Akileshwari C, et al. Inhibition of protein glycation by procyanidin-B2 enriched fraction of cinnamon: delay of diabetic cataract in rats. *IUBMB Life* 2013;65(11):941-950
- 22 Jia Z, Song Z, Zhao Y, et al. Grape seed proanthocyanidin extract protects human lens epithelial cells from oxidative stress via reducing NF- κ B, p38, and MAPK protein expression. *Mol Vis* 2011;17:210-217
- 23 成旋, 程微波, 颜灏, 等. 原花青素预防大鼠亚硝酸钠性白内障的机制研究. 中国中药杂志 2008;33(3):300-302
- 24 刘冠禹. 青光眼视神经损伤发病机制的研究进展. 医学综述 2010;8(16):1223-1226
- 25 王振军. 单味中药及其有效成分保护青光眼视神经作用机制的研究进展. 医药导报 2011;30(1):73-78
- 26 Lin P, Suhler EB, Rosenbaum JT. The future of uveitis treatment. *Ophthalmology* 2014;121(1):365-376
- 27 晏兴云, 刘苏. 原花青素在眼科的应用研究. 国际眼科杂志 2007;7(4):1095-1097
- 28 刘莹, 张花治, 白丽君, 等. 原花青素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠视网膜结构及核转录因子- κ B 表达的影响. 中国中医药信息杂志 2013;22(5):32-34
- 29 Ogawa K, Kuse Y, Tsuruma K, et al. Protective effects of bilberry and lingonberry extracts against blue light-emitting diode light-induced retinal photoreceptor cell damage in vitro. *BMC Complement Altern Med* 2014;14(1):120
- 30 Song CG, Yang X, Min LQ, et al. The effect of procyanidin on expression of STAT1 in type 2 diabetes mellitus SD rats with focal cerebral ischemia. *Neuro Endocrinol Lett* 2014;35(1):68-72
- 31 秦波, 成洪波, 黄丽娜, 等. 牵拉性视神经损伤后视神经中 MDA、SOD 水平的改变. 眼科新进展 2007;4(27):283-284
- 32 Anat OJ, Ribak A, Pereg D, et al. Effects of job-related stress and burnout on asthenopia among high-tech workers. *Ergonomics* 2012;8(55):854-862
- 33 Matsumoto H, Nakamura Y, Tachibanaki S, et al. Stimulatory effect of cyanidin 3-glycosides on the regeneration of rhodopsin. *J Agric Food Chem* 2003;51(12):3560-3563
- 34 刘春民, 王抗美, 邹玲. 花青素对近视青少年视疲劳症状及视力的影响. 中国实用眼科杂志 2005;23(6):607-609