

双丹明目胶囊对糖尿病大鼠模型视网膜 VEGF 家族表达的影响

彭俊¹, 潘坤², 刘峥嵘², 秦裕辉^{1,2}, 彭清华^{1,2}

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81473737); 湖南省研究生科研创新项目(No. CX2016B377, CX2017B432); 中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(No. 2017TP1018); 长沙市科技计划项目(No. kc1704005); 中央财政支持地方高校建设项目; 国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目; 湖南省中医五官科学重点学科建设项目

作者单位:¹(410208)中国湖南省长沙市, 湖南中医药大学中医眼科学重点学科;²(410208)中国湖南省长沙市, 湖南中医药大学中医五官科湖南省重点实验室

作者简介:彭俊,男,毕业于湖南中医药大学,医学硕士,医师,研究方向:中西医结合防治眼底病研究。

通讯作者:秦裕辉,男,毕业于湖南中医药大学,医学硕士,二级研究员,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治眼底病。dlqyh@sohu.com; 彭清华,男,毕业于湖南中医药大学,医学博士,二级教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治青光眼、眼底病。pqh410007@126.com

收稿日期:2018-04-12 修回日期:2018-09-29

Effects of Shuangdan Mingmu capsule on the expressions of VEGF in the retina of diabetic rat models

Jun Peng¹, Kun Pan², Zheng-Rong Liu², Yu-Hui Qin^{1,2}, Qing-Hua Peng^{1,2}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81473737); Project of Hunan Postgraduate Research and Innovation (No. CX2016B377, CX2017B432); Construction Project of Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Otorhinolaryngology in Hunan Province (No. 2017TP1018); Science and Technology Project of Changsha (No. kc1704005); Construction Project of Local Universities Supported by Central Finance; Construction Project of Key Discipline of Traditional Chinese Medicine Ophthalmology of the State Administration of Traditional Chinese Medicine; Construction Project of Key Discipline of Traditional Chinese Medicine in Hunan Province

¹Key Disciplines of Chinese Medicine Ophthalmology, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; ²Key Laboratory of Otorhinolaryngology of Traditional Chinese medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Correspondence to: Yu-Hui Qin. Key Disciplines of Chinese Medicine Ophthalmology, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; Key Laboratory of Otorhinolaryngology of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China. dlqyh@sohu.com. Qing-Hua Peng. Key Disciplines of Chinese Medicine Ophthalmology, Hunan

University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; Key Laboratory of Otorhinolaryngology of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China. pqh410007@126.com

Received:2018-04-12 Accepted:2018-09-29

Abstract

• **AIM:** To study the effects of Shuangdan Mingmu capsule on the expressions of vascular endothelial growth factor-a (VEGF-a), VEGF-b, VEGF-c in the retina of a diabetic rat model.

• **METHODS:** Forty male SD rats were divided into Group A (normal group), Group B (model group), Group C (Shuangdan Mingmu group) and Group D (positive control group) 10 rats (20 eyes) in each group. A rat model of diabetic retinopathy was established by one-time tail vein injection with STZ (50mg/kg). After modeling for 1wk, the rats were given medicine by gavage. After gavage for 4wk rats were sacrificed, and the expressions of VEGF-a, VEGF-b, VEGF-c in the retina tissues were detected by immunohistochemical method.

• **RESULTS:** After gavage for 4wk the average gray values of VEGF-a, VEGF-b and VEGF-c protein in the retina of model group, Shuangdan Mingmu group and positive control group were lower than those of the normal group, and the average optical density were higher than those of the normal group. There was a significant difference between the model group and the normal group ($P < 0.01$). The average gray values of VEGF-a, VEGF-b and VEGF-c expression in Shuangdan Mingmu group and positive control group were higher than those in the model group ($P < 0.05$) and the average optical density value were lower than those in the model group. ($P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** Shuangdan Mingmu capsule could significantly reduce the expressions of VEGF-a, VEGF-b, VEGF-c in the retina and had a certain protective effect on the retina of rats in the diabetic retinopathy model.

• **KEYWORDS:** Shuangdan Mingmu capsule; diabetic rat model; vascular endothelial growth factor-a; vascular endothelial growth factor-b; vascular endothelial growth factor-c

Citation: Peng J, Pan K, Liu ZR, et al. Effects of Shuangdan Mingmu capsule on the expressions of VEGF in the retina of diabetic rat models. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18(11):1958-1962

摘要

目的:观察双丹明目胶囊对糖尿病大鼠模型视网膜 VEGF 家族因子 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 蛋白表达的影响。

方法:将 40 只雄性 SD 大鼠,采用随机数字法分为 A 空白组、B 模型组、C 双丹明目组、D 阳性对照组 4 组,每组 10 只 20 眼。将 B、C、D 三组实验大鼠采用 STZ 50mg/kg 的剂量一次性大鼠尾静脉注射法建立糖尿病视网膜病变大鼠模型,造模后 1wk 开始连续灌胃用药,灌胃后 4wk,处死动物,免疫组化法检测视网膜组织中 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 的表达。

结果:成模后用药第 4wk,模型组、双丹明目组、阳性对照组视网膜中 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 蛋白表达平均灰度值均低于正常组,平均光密度均高于正常组,其中模型组与正常组比较,差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$);双丹明目组、阳性对照组 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 表达的平均灰度值均高于模型组 ($P < 0.05$),平均光密度值均低于模型组 ($P < 0.01$)。

结论:双丹明目胶囊能明显降低 VEGF 家族中 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 在糖尿病模型大鼠视网膜中的表达,对其视网膜有一定的保护作用。

关键词:双丹明目胶囊;糖尿病大鼠模型;VEGF-a;VEGF-b;VEGF-c

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.11.03

引用:彭俊,潘坤,刘峥嵘,等.双丹明目胶囊对糖尿病大鼠模型视网膜 VEGF 家族表达的影响.国际眼科杂志 2018;18(11):1958-1962

0 引言

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)中最常见和严重的微血管并发症,是导致 DM 患者视力下降的主要原因,若不及时治疗,可造成不可逆的视功能的损害。秦裕辉教授^[1-3]认为,糖尿病视网膜病变的主要病机为肝肾亏虚、脉络瘀阻,在长期临床实践的基础上,创制了国内第一个专治糖尿病视网膜病变的中药新药——双丹明目胶囊。前期研究表明,其作用机制可能与双丹明目胶囊能有效降低 DR 大鼠血糖和糖化血红蛋白含量,有效改善大鼠视网膜和胰腺组织结构,降低血小板黏附率,改善血液流变性,促进血液循环等作用有关。本实验作为作者硕士毕业论文的一部分^[4],观察了双丹明目胶囊对糖尿病大鼠视网膜 VEGF 家族因子表达的影响,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 取健康 1 月龄 SPF 级、远交系龄 SD 大鼠 40 只,体质量 200~250g,由北京维通利华实验动物有限公司提供。实验前检查眼部情况无异常,排除全身病变。动物置于通风干燥的 SPF 动物实验室,予以经严格消毒的实验鼠生长颗粒饲料及Ⅲ级清洁饮用水饲养,每隔 2d 清洗消毒笼具、饮水器具。该实验符合动物伦理学的要求。

1.1.2 实验药品 双丹明目胶囊:由女贞子、旱莲草、山茱萸、淮山、茯苓、泽泻、丹皮、丹参、三七、菝葜、牛膝等药

物组成,由湖南省中医药研究院中药研究所提供,批号:国药准字 Z20080062。羟苯磺酸钙:宁夏康亚药业有限公司,250mg/粒,国药准字 H20030809。重组人血管内皮抑制素注射液:烟台麦得津生物工程股份有限公司,15mg/3mL/支,国药准字 S20050088。

1.1.3 实验试剂 一抗为兔抗大鼠的 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c,北京博奥森生物技术有限公司提供;链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ):Sigma 公司生产;戊巴比妥钠:上海化学试剂分装厂;4%多聚甲醛、丙酮、Epon812 环氧树脂等:湖南福滋堂生物公司提供;Harris 苏木素、伊红、3%过氧化氢:北京中杉金桥生物技术公司提供。

1.1.4 实验器材 325 型石蜡切片机:英国 Shandon 公司生产;RM2235 轮转石蜡切片机、LEICA 显微镜及 DM LB2 型显微照相系统:德国 LEICA 公司生产;Motic B5 显微摄像系统:麦克奥迪实业集团公司生产;双目显微镜、双目显微照相机:德国 Motic 公司;JY3002 型电子天平:上海精密科学仪器有限公司生产;HHS-2 电子恒温不锈钢水浴锅:上海南阳仪器有限公司生产;DNP-9162 型电热恒温培养箱:上海精宏实验设备有限公司生产;Motic 6.0 数码医学图像分析系统:深圳市深沉恒科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组 动物购回常规饲养 1wk 后,采用随机数字法将 40 只大鼠分为 A、B、C、D 4 组,每组大鼠 10 只 20 眼。分别为:A 组:空白组(正常组);B 组:模型对照组;C 组:双丹明目组;D 组:阳性对照组。

1.2.2 造模 除 A 组外的 30 只大鼠进行造模,造模前大鼠禁食 10h,自由饮水。STZ 50mg/kg 的剂量一次性大鼠尾静脉注射。A 组鼠尾静脉注射等量生理盐水。72h 后取尾静脉血,强生血糖测试仪测血糖;尿糖试纸定性测尿糖。空腹血糖浓度 > 16.7 mmol/L、尿糖在 +++ 以上者,即为糖尿病大鼠。成模后观察 1wk,稳定者为造模成功,然后开始计算病程。造模后无大鼠死亡,2 只大鼠血糖值偏低,进行第 2 次尾静脉注射后达标。

1.2.3 给药方法 各组动物自造模 1wk 后开始连续灌胃用药 4wk 后,处死动物。各组大鼠均不限饮食,每日更换垫料 1 次,按时通风,保持环境安静。(1)A 组、B 组:以生理盐水 10mL/kg 灌胃。(2)C 组:使用双丹明目胶囊溶液灌胃,剂量 12.5mL/kg。(3)D 组:用羟苯磺酸钙溶液灌胃+重组人血管内皮抑制素玻璃体内注射^[2],羟苯磺酸钙溶液 1 次/d,重组人血管内皮抑制素注射液 5g/L,造模后第 10d 开始玻璃体注射,每 10d 1 次。

1.2.4 取材 2%戊巴比妥钠过量麻醉后断头法处死动物,即刻摘除眼球以 10%福尔马林固定 24h,去除眼前节,分离出视网膜组织,流水冲洗 8h,经梯度酒精脱水后,行浸蜡、包埋、切片(厚度 4 μ m)。

1.2.5 指标检测 免疫组化法检测视网膜 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 蛋白的表达:采用 SP 法,高倍镜下观察 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 蛋白的表达情况。判断标准:免疫组化反应后阳性标记的细胞胞浆着色呈棕色或深棕色。高倍镜下随机选取 10 个视网膜视野,用图像分析系统进行图像分析处理。

统计学分析:采用 SPSS19.0 系统软件进行实验数据

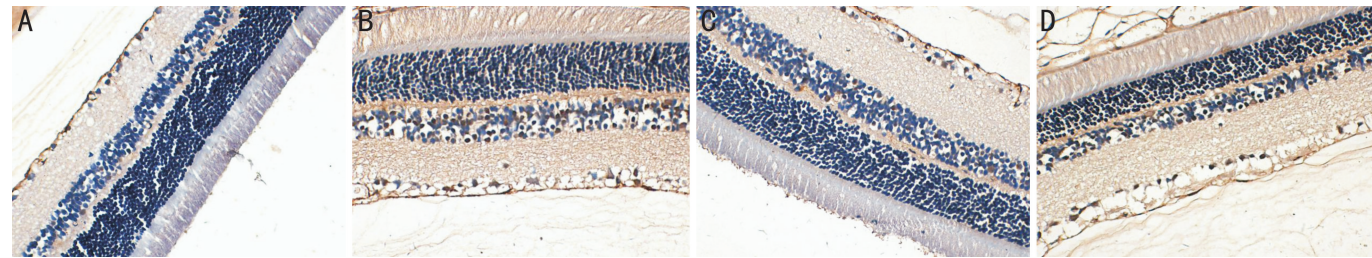


图1 成模后第4wk免疫组化观察 VEGF-a 蛋白表达($\times 400$) A:正常组:正常视网膜中,在神经纤维层、神经节细胞层及内丛状层有少量 VEGF-a 蛋白阳性表达;B:模型组:视网膜上 VEGF-a 蛋白阳性表达明显增多,并逐渐向外丛状层迁移;C:双丹明目组:视网膜上 VEGF-a 蛋白阳性表达略有增多,但较模型组少;D:阳性对照组:视网膜上 VEGF-a 蛋白阳性表达略有增多,但较模型组少。

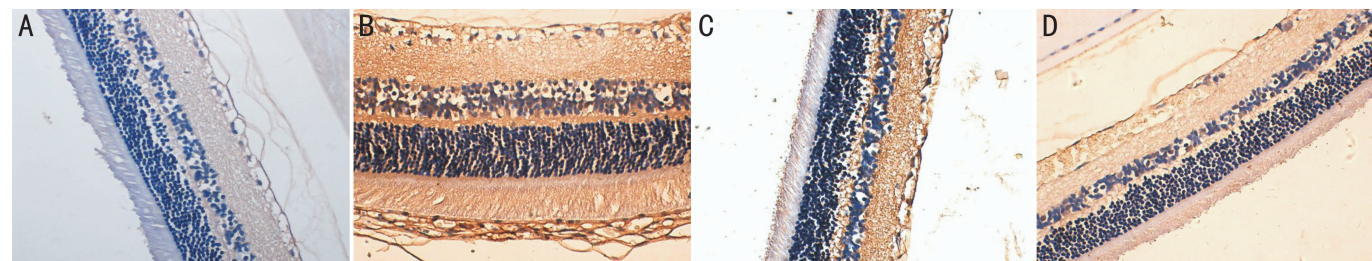


图2 成模后第4wk免疫组化观察 VEGF-b 蛋白表达($\times 400$) A:正常组:正常视网膜中,在神经纤维层、神经节细胞层及内丛状层有少量 VEGF-b 蛋白阳性表达;B:模型组:视网膜上 VEGF-b 蛋白阳性表达明显增多,并逐渐向外丛状层迁移;C:双丹明目组:视网膜上 VEGF-b 蛋白阳性表达略有增多,但较模型组少;D:阳性对照组:视网膜上 VEGF-b 蛋白阳性表达略有增多,但较模型组少。

分析,实验结果所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。先采用单因素方差分析进行4组间的比较,若存在差异,可进一步进行组间的两两比较,采用LSD-*t*检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 视网膜 VEGF-a 蛋白表达情况 成模后用药第4wk VEGF-a 蛋白表达平均灰度值比较:B、C、D组 VEGF-a 蛋白表达平均灰度值均低于A组,其中B组与A组比较,差异具有统计学意义($t = 3.873, P < 0.01$);C、D组 VEGF-a 蛋白表达平均灰度值均高于B组,差异均具有统计学意义($t = 2.674/2.759$,均 $P < 0.05$);而D组与C组比较,差异无统计学意义($t = 0.156, P > 0.05$),见表1。

成模后用药第4wk VEGF-a 蛋白表达平均光密度值比较:B、C、D组 VEGF-a 蛋白表达平均光密度均高于正常组,其中B组与A比较,差异具有统计学意义($t = 4.965, P < 0.01$),结果显示B组 VEGF-a 在视网膜中广泛表达;C、D组 VEGF-a 蛋白表达平均光密度值均低于模型组,差异均具有统计学意义($t = 4.101/4.376$,均 $P < 0.01$),结果可见,经双丹明目胶囊、阳性对照药物处理后,大鼠视网膜上 VEGF-a 的表达有明显的下调;而D组与C组比较,差异无统计学意义($t = 0.091, P > 0.05$),见表1,图1。

2.2 视网膜 VEGF-b 蛋白表达情况 成模后用药第4wk VEGF-b 蛋白表达平均灰度值比较:B、C、D组 VEGF-b 蛋白表达平均灰度值均低于正常组,其中B组与A组比较,差异具有统计学意义($t = 4.815, P < 0.01$);C、D组 VEGF-b 蛋白表达平均灰度值均高于模型组,差异均具有统计学意义($t = 3.179/3.335$,均 $P < 0.01$);而D组与C组比较,差异无统计学意义($t = 0.210, P > 0.05$),见表2。

成模后用药第4wk VEGF-b 蛋白表达平均光密度值比较:B、C、D组 VEGF-b 蛋白表达平均光密度均高于A组,其中B组与A组比较,差异具有统计学意义($t =$

表1 成模后用药第4wk四组 VEGF-a 平均灰度值和平均光密度值比较

组别	<i>n</i>	平均灰度值	平均光密度值
A组	10	105.54 \pm 23.92	0.361 \pm 0.114
B组	10	70.16 \pm 16.59 ^b	0.592 \pm 0.093 ^b
C组	10	92.60 \pm 21.03 ^c	0.413 \pm 0.102 ^d
D组	10	94.11 \pm 22.17 ^c	0.409 \pm 0.094 ^d
<i>F</i>		4.92	10.10
<i>P</i>		0.0058	<0.0001

注:A组:空白组(正常组);B组:模型对照组;C组:双丹明目组;D组:阳性对照组。^b $P < 0.01$ vs A组;^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$ vs B组。

表2 成模后用药第4wk四组 VEGF-b 平均灰度值和平均光密度值比较

组别	<i>n</i>	平均灰度值	平均光密度值
A组	10	120.53 \pm 27.27	0.323 \pm 0.103
B组	10	69.31 \pm 19.69 ^b	0.592 \pm 0.127 ^b
C组	10	99.85 \pm 23.14 ^d	0.420 \pm 0.095 ^d
D组	10	102.07 \pm 24.02 ^d	0.407 \pm 0.106 ^d
<i>F</i>		8.03	10.84
<i>P</i>		0.0003	<0.0001

注:A组:空白组(正常组);B组:模型对照组;C组:双丹明目组;D组:阳性对照组。^b $P < 0.01$ vs A组;^d $P < 0.01$ vs B组。

5.202, $P < 0.01$),结果显示B组 VEGF-a 在视网膜中广泛表达;C、D组 VEGF-b 蛋白表达平均光密度值均低于B组,差异均具有统计学意义($t = 3.429/3.537$,均 $P < 0.01$),结果可见,经双丹明目胶囊、阳性对照药物处理后,大鼠视网膜上 VEGF-b 的表达有明显的下调;而D组与C组比较,差异无统计学意义($t = 0.289, P > 0.05$),见表2,图2。

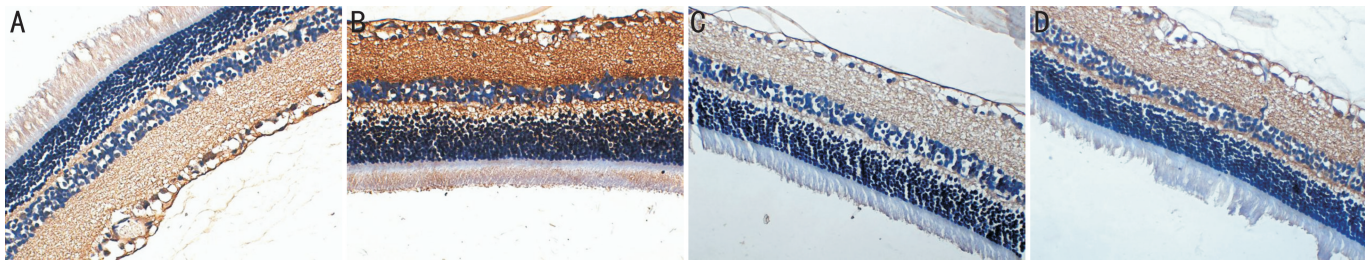


图3 成模后第4wk免疫组化观察 VEGF-c 蛋白表达($\times 400$) A:正常组:正常视网膜中,在神经纤维层、神经节细胞层及内丛状层有少量 VEGF-c 蛋白阳性表达;B:模型组:视网膜上 VEGF-c 蛋白阳性表达明显增多,并逐渐向外丛状层迁移;C:双丹明目组:视网膜上 VEGF-c 蛋白阳性表达略有增多,但较模型组明显减少;D:阳性对照组:视网膜上 VEGF-c 蛋白阳性表达略有增多,但较模型组明显要少。

表3 成模后用药第4wk VEGF-c 平均灰度值、平均光密度值比较

组别	n	平均灰度值	平均光密度值
A组	10	98.35 \pm 18.22	0.363 \pm 0.081
B组	10	68.18 \pm 17.65 ^b	0.584 \pm 0.103 ^b
C组	10	90.25 \pm 17.74 ^c	0.397 \pm 0.097 ^d
D组	10	89.57 \pm 19.06 ^c	0.401 \pm 0.100 ^d
F		5.04	10.93
P		0.0051	<0.0001

注:A组:空白组(正常组);B组:模型对照组;C组:双丹明目组;D组:阳性对照组。^b $P < 0.01$ vs A组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs B组。

2.3 视网膜 VEGF-c 蛋白表达情况 成模后用药第4wk VEGF-c 蛋白表达平均灰度值比较:B、C、D组 VEGF-c 蛋白表达平均灰度值均低于正常组,其中B组与A组比较,差异具有统计学意义($t=3.761, P < 0.01$);C、D组 VEGF-c 蛋白表达平均灰度值均高于B组,差异均具有统计学意义($t=2.789, 2.604$, 均 $P < 0.05$);而D组与C组比较,差异无统计学意义($t=0.798, P > 0.05$)。

成模后用药第4wk VEGF-c 蛋白表达平均光密度值比较:B、C、D组 VEGF-c 蛋白表达平均光密度均高于正常组,其中B组与A组比较,差异具有统计学意义($t=5.333, P < 0.01$),结果显示B组 VEGF-c 在视网膜中广泛表达;C、D组 VEGF-c 蛋白表达平均光密度值均低于模型组,差异均具有统计学意义($t=4.180, 4.031$, 均 $P < 0.01$),结果可见,经双丹明目胶囊、阳性对照药物处理后,大鼠视网膜上 VEGF-c 的表达有明显的下调;而D组与C组比较,差异无统计学意义($t=0.091, P > 0.05$),见表3,图3。

3 讨论

中医称糖尿病视网膜病变为“消渴内障”^[5],根据患眼视觉变化及视力下降情况,将其纳入不同的病症中,如“视瞻昏渺”、“云雾移睛”、“血灌瞳神”、“暴盲”等。多数医家认为消渴病日久,精亏液少,不能上承目络,目睛失养;或肝肾阴虚日久,阴虚阳亢,虚火上炎,灼伤目络,而致视物模糊,甚至失明。概而言之:阴精亏虚是其主要病机。现代医家借助眼底检查、眼底荧光血管造影等手段,并从血液流变、微循环、血液生化等方面对本病作了大量的研究,发现“血瘀”在其发病机制中具有重要作用,因此,秦裕辉教授认为本病病因病机为:肾虚是根、阴虚为本、血瘀为标,即“肾虚血瘀”为其主要病机。“虚”为气血阴阳的

虚损;“瘀”为瘀血,它贯穿病机演变过程的始终。因虚致瘀,虚瘀夹杂,以虚为本,以瘀为标,血瘀又是诱发和加快本病发展的病理基础,故提出治疗 DR 应该以“滋肾活血”为基本法则。

基于这一法则,秦裕辉教授研发出国内第一个专治糖尿病视网膜病变的中药新药——双丹明目胶囊。该药由女贞子、早莲草、山茱萸、淮山、茯苓、泽泻、丹皮、丹参、三七、菝葜、牛膝等药物组成,方中女贞子、早莲草滋补肝肾为君药;山茱萸、山药补肾养肝、健脾固精,丹参、三七养血活血、化瘀通络共为臣药;丹皮、泽泻、茯苓、菝葜清肝泻火、除湿利水为佐药;牛膝味苦酸、性平,归肝、肾经,功能活血逐瘀、强筋壮骨且性善下行,可防血气上逆,为使药。诸药合用共奏益肾养肝、活血明目之功,主治肝肾阴虚、瘀血阻络所致的糖尿病视网膜病变。该药已经国内多个中心临床试验,取得了较好的临床疗效^[6-8],证实该药能改善 DR 患者的眼底病变,促进其视力的恢复,起到治疗糖尿病视网膜病变的作用。前期药理研究^[1-3]还发现,双丹明目胶囊联合降糖药物能大幅度地促进其降糖效果,单用也有降低血小板黏附率、改善血液流变性、促进血液循环的作用。

新生血管(neovascular, NV)是 DR 从非增殖型糖尿病性视网膜病变转变为增殖型糖尿病性视网膜病变的标志性病理改变。NV 的形成,受多种生长因子的调节,其中,VEGF 是血管新生过程中的关键因子。VEGF 是由 Ferrara 等^[9]于 1989 年从牛垂体滤泡星状细胞体外培养液中首先纯化出来的,是目前所知最强的内皮细胞选择性促有丝分裂因子和血管生成因子,参与多种生理和病理性新生血管形成过程。VEGF 能特异性作用于 DR 血管内皮细胞,是最直接的眼内新生血管形成因子。临床研究表明,DR 患者玻璃体和视网膜 VEGF 水平升高,且随着 DR 严重程度的增加,VEGF 表达相应增加^[10]。VEGF 是一个家族,包括 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c、VEGF-d、VEGF-e 以及胎盘生长因子等。VEGF 作为特异性的血管内皮细胞分裂素,能够刺激体外培养的血管内皮细胞发生有丝分裂和迁移;而作用于体内血管内皮细胞,可引起内皮细胞分裂增殖,诱导血管形成,是目前已知的作用最强的促血管生成因子。VEGF 可以增加血管的通透性,尤其是微小血管的通透性,引起血浆蛋白渗漏到细胞外基质,在细胞外基质中沉着,为成纤维细胞和血管内皮细胞的迁入提供条件基质,为肿瘤细胞的生长和新生毛细血管网的建立提供营养^[11-13]。

本研究通过建立糖尿病大鼠模型,观察双丹明目胶囊

对糖尿病大鼠模型视网膜 VEGF 家族中 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 表达的影响,发现:成模后用药第 4wk,模型组、双丹明目组、阳性对照组 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 蛋白表达平均灰度值均低于正常组,表明双丹明目胶囊能明显提高糖尿病大鼠模型视网膜中 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 表达的平均灰度值。成模后用药第 4wk,模型组、双丹明目组、阳性对照组 VEGF-a 蛋白表达平均光密度均高于正常组,说明经双丹明目胶囊、阳性对照药物处理后,大鼠视网膜上 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 表达有明显的下调,表明双丹明目胶囊能明显降低糖尿病大鼠模型视网膜中 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 表达的平均光密度值。综上所述,双丹明目胶囊能明显降低 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 在视网膜中的表达,对糖尿病模型大鼠视网膜毛细血管有一定的保护作用。

参考文献

- 1 秦裕辉,李文娟,张熙,等. 双丹明目胶囊对 DR 大鼠视网膜血管形态学及 VEGF 表达的影响. 国际眼科杂志 2015;15(1):29-33
- 2 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血糖及视网膜功能的影响. 国际眼科杂志 2014;14(11):1943-1945
- 3 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

- 4 彭俊. 双丹明目胶囊对糖尿病视网膜病变大鼠模型视网膜 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 及其受体 Flk-1 表达的影响. 湖南中医药大学 2017
- 5 彭清华. 中医眼科学. 北京:中国中医药出版社 2012:187
- 6 秦裕辉,李芳,涂良钰,等. 双丹明目胶囊治疗糖尿病视网膜病变的多中心临床研究. 湖南中医药大学学报 2010;30(1):46-51
- 7 涂良钰,王文长,王育良,等. 双丹明目胶囊治疗糖尿病视网膜病变的临床研究. 中国新药杂志 2009;18(24):2331-2336
- 8 庞有慧. 双丹明目胶囊治疗糖尿病视网膜病变的临床观察. 糖尿病新世界 2015;3:39
- 9 Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161(2):851-858
- 10 Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19(3):335-344
- 11 路春,施彩虹. VEGF 家族及其受体与糖尿病视网膜病变发病的关系. 国际眼科杂志 2007;7(5):1400-1402
- 12 Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, et al. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis* 2008;11(2):109-119
- 13 张东梅,卿晨. 血管内皮生长因子家族及其受体与肿瘤血管新生. 医学综述 2017;23(3):417-420