

中药单体治疗糖尿病视网膜病变的研究进展

秦 魏^{1*}, 郭 蒙^{2*}, 李欣雨¹, 李奕衡³, 孙晓莹², 靳 洁², 贾礼伊², 曹慧玲^{1,2,3}

引用:秦魏,郭蒙,李欣雨,等. 中药单体治疗糖尿病视网膜病变的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(8):1373-1377

基金项目:国家自然科学基金项目(No.U1932130);陕西省科技厅重点研发一般项目(No.2021SF-303);西安医学院配套基金项目(No.2018PT24);西安医学院大学生创新创业训练计划项目(No.121521022)

作者单位:¹(710021)中国陕西省西安市,西安医学院基础与转化医学研究所 陕西省缺血性心血管疾病重点实验室;²(712046)中国陕西省咸阳市,陕西中医药大学药学院;³(710069)中国陕西省西安市,西北大学生命科学学院

*:秦魏和郭蒙对本文贡献一致。

作者简介:秦魏,毕业于西北农林科技大学,博士研究生,讲师,研究方向:心血管疾病与肿瘤相关新药设计与分子药理学研究;郭蒙,陕西中医药大学在读硕士研究生,研究方向:心血管疾病与肿瘤相关新药设计与分子药理学研究。

通讯作者:曹慧玲,毕业于西北工业大学,博士研究生,教授,研究方向:心血管疾病与肿瘤相关新药设计与分子药理学研究。hlcao2009@126.com

收稿日期:2020-12-23 修回日期:2021-07-08

摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是一种常见的糖尿病慢性并发症,可导致视网膜中微血管的不可逆性损伤,是糖尿病患者首要致盲性眼病。DR的发病机制主要涉及氧化应激、炎症反应与新生血管形成等因素。临床上多以视网膜激光光凝术、玻璃体切割术或药物治疗为主。我国传统中药组方与中药单体在DR治疗,特别是视网膜保护方面具有独特功效,为DR治疗提供有益补充。本文综述了代表性中药组方与中药单体在DR治疗中的应用实践与作用机制,以期对DR的临床治疗与新药研发提供参考。

关键词:糖尿病视网膜病变;血管损伤;视网膜保护;中药组方;中药单体

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.12

Research progress of Chinese herb monomers in the treatment of diabetic retinopathy

Wei Qin^{1*}, Meng Guo^{2*}, Xin-Yu Li¹, Yi-Heng Li³, Xiao-Ying Sun², Jie Jin², Li-Yi Jia², Hui-Ling Cao^{1,2,3}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.U1932130); The Key Program of Shaanxi Provincial Science and Technology Department (No. 2021SF-303); The Talent Program of Xi'an Medical University (No.2018PT24); Innovation Program of University Students (No.121521022)

¹Shaanxi Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular Disease; Institute of Basic & Translational Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China; ²College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; ³College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi Province, China
Co-first authors: Wei Qin and Meng Guo

Correspondence to: Hui-Ling Cao. Shaanxi Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular Disease; Institute of Basic & Translational Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China; College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi Province, China. hlcao2009@126.com

Received:2020-12-23 Accepted:2021-07-08

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is a common chronic complication of diabetes mellitus, which cause irreversible damage of microvessels in the retina. DR is a leading blindness eye disease among diabetes mellitus. The pathogenesis of DR is mainly related to oxidative stress, inflammation and neovascularization. DR patients are treated with laser photocoagulation, vitrectomy and medicine in clinical trials. The traditional Chinese medicine and Chinese herb monomers have unique efficacy in the treatment of DR, especially in retinal protection, which provides valuable supplement. The paper summarized application practice and mechanism of representative Chinese herbal formulas and Chinese herb monomers in the treatment of DR, which would provide references for the clinical treatment and new drug development of DR.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; vascular lesions; retinal protection; Chinese herbal formula; Chinese herb monomer

Citation: Qin W, Guo M, Li XY, et al. Research progress of Chinese herb monomers in the treatment of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(8):1373-1377

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病性微血管病变中最重要的表现,是一种具有特异性改变的眼底病变。DR是糖尿病的严重并发症之一,能够显著影响患者视力甚至致盲的慢性进行性疾病。根据DR的严重程度将其分为非增生型糖尿病视网膜病变(NPDR)和增生型糖尿病视网膜病变(PDR)。其中,NPDR的临床表现为微血管瘤形成,视网膜及黄斑水肿,视力下降等。PDR的临床表现为新生血管生成,玻璃体出血甚至伴有

视网膜脱落,视力永久丧失等^[1]。据统计,我国糖尿病人群中DR的患病率为20.86%,男性DR患病率低于女性,北方和南方糖尿病人群中DR患病率分别为25.32%和14.59%^[2]。

DR的发病机制尚不十分明确,推测其机制主要涉及氧化应激、炎症反应、新生血管生成及视网膜神经元凋亡等过程^[3]。当机体的血糖不能通过正常途径降解时,会激活细胞多元醇途径,从而使细胞内形成高渗透状态,损伤视网膜的微循环。同时,视网膜内的高血糖环境会促进糖基化终末产物(AGEs)的形成,从而进一步激活活性氧(ROS)信号通路,促进周细胞和内皮细胞的凋亡。另一方面,高血糖环境还能够激活蛋白激酶C(PKC)途径,上调血管内皮生长因子(VEGF)表达,促进视网膜新生血管生成。此外,核因子 κ B(NF- κ B)途径的活化也与PKC途径的激活密切相关,从而造成细胞的炎症损伤^[4-5]。

目前,DR的治疗手段主要包括视网膜激光光凝治疗、玻璃体切割术与药物治疗^[6]。视网膜激光光凝治疗是利用激光破坏视网膜色素上皮细胞,使已有新生血管消退并抑制新生血管形成。但是,较强的激光会造成神经纤维层、视细胞及光感受器损伤,同时也会使糖尿病性黄斑水肿加剧。玻璃体切割术可以将混浊的玻璃体及其皮质切除,从而解除纤维增殖膜对视网膜的牵引,该法常用于严重PDR的治疗且需要药物辅助治疗。临床治疗药物包括血管微循环保护剂、VEGF抑制剂、糖皮质激素等。血管微循环保护剂如羟苯磺酸钙,具有降低血管通透性,改善血管微循环的功效,多用于DR的预防和早期治疗。VEGF抑制剂包括康柏西普、雷珠单抗及贝伐单抗等,其能够使新生血管消退,减缓DR进程。然而,此类药物价格昂贵,且随着药物浓度降低,新生血管容易再次形成,所以需要长期多次给药,可大幅增加眼内感染风险。糖皮质激素如地塞米松注射液或缓释植入剂,其能够减轻视网膜炎症反应,保护胶质细胞。但是该药物价格较高,长期使用可引发白内障等多种不良反应^[6]。

DR临床用药多以对症治疗为主,我国传统中药组方与中药单体在DR治疗实践中积累了宝贵经验,可为DR治疗提供有益补充。本文综述了代表性中药组方与中药单体成分在DR治疗中的应用实践与机制探索,以期对DR的临床治疗与新药研发提供参考。

1 中药组方对DR的治疗作用

传统中医将DR归属于“消渴内障”和“消渴目病”之列,认为DR主要与肝脾有关,久病伤阴,气虚无力推动血行,导致血瘀,最终脉络瘀阻,长期目失所养,终成本病。多种中药组方都具有益气生津,通络明目,活血祛瘀等功效,能够显著改善DR患者的不适症状^[7]。

多种中药组方已广泛用于DR临床治疗。芪明颗粒(黄芪、葛根、地黄、枸杞子、决明子、茺蔚子、蒲黄、水蛭)常用于2型糖尿病视网膜病变的治疗。有研究选取16例NPDR患者,观察使用芪明颗粒治疗4、8、12wk后患者视力、眼平均灌注压、眼底出血面积、糖化血红蛋白、视网膜血氧饱和度和血管管径的改变程度。研究发现,药物治疗后患者的视力水平、眼平均灌注压、眼底出血面积和视网膜血管管径的改变并无明显差异,但糖化血红蛋白及视网膜静脉血氧饱和度显著降低,同时动静脉血氧饱和度差值显著升高^[8]。表明芪明颗粒可通过增强视网膜血液循环,改善微血管缺氧和缺血损伤,缓解DR症状。

另一研究应用复方血栓通胶囊(三七、黄芪、丹参、玄参)联合前列地尔对80例DR患者开展1mo的临床治疗,采用双盲抽签法将其分为对照组和联合用药组,对照组仅静脉滴注前列地尔注射液,联合用药组在此基础上口服复方血栓通胶囊。观察患者的视野灰度值、血管瘤数量、出血斑面积、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(TAC)、丙二醛(MDA)、白细胞介素(IL)-2、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清活性多肽和富含半胱氨酸酸性分泌蛋白的变化情况。结果表明,与对照组相比,联合用药组临床疗效总有效率显著提升,且无明显不良反应发生,该组患者的视野灰度值、血管瘤数量及出血斑面积显著降低。此外,联合用药组SOD和TAC明显升高,而MDA含量降低,IL-2、TNF- α 、血清活性多肽和富含半胱氨酸酸性分泌蛋白水平显著下调,且IL-10水平明显上调,从而显著提升了治疗效果^[9]。表明复方血栓通胶囊可通过提升机体对抗氧化应激反应能力及减少炎症反应,从而减轻视网膜血管和内皮细胞损伤。

血府逐瘀汤(桃仁、红花、当归、生地、檀香、丹参、牛膝、枳壳、赤芍、柴胡、甘草、桔梗、川芎)是以活血行气化瘀为主的一味方剂。有研究选取68例DR患者随机分为对照组和联合治疗组,对照组仅用常规降血糖药物联合激光方式治疗,联合治疗组在上述基础上服用血府逐瘀汤,治疗时长为4wk。观察患者视力水平、C-反应蛋白(CRP)、TNF- α 和IL-6的变化情况。结果表明,与对照组相比,联合治疗组患者视力水平明显提高,同时该治疗方案可下调DR患者体内炎症因子(CRP、TNF- α 、IL-6)的水平^[10]。提示血府逐瘀汤可能通过减弱炎症反应延缓DR进展。

2 中药单体对DR的治疗作用

中药单体是指中草药中的单一活性成分,其化学结构明确且具有多种药理活性,如抗氧化、抗肿瘤、抗菌等,同时也是目前新药研发的重要来源。中药单体兼具中药和化学药物的双重优势,一方面中药单体具有传统中药药效确切、安全可靠、毒副作用小的优点,另一方面中药单体具有化学药物结构明确的优点,可为新药研发提供新母核与新思路。

2.1 石斛多糖 石斛是一味名贵的传统中药材,最早见于《神农本草经》。石斛的已知化学成分包括多糖、生物碱、联苕类和香豆素等多种类型。其中,石斛多糖是其主要成分,具有降血糖和抗氧化等重要作用。

李静文等^[11]采用链脲佐菌素(STZ)腹腔注射构建糖尿病SD大鼠模型,建模6wk后,石斛多糖(100、200、300mg/kg)灌胃给药治疗8wk。采用Western blotting检测视网膜中IL-6、TNF- α 、VEGF的表达水平,采用ELISA实验检测血清中IL-6和TNF- α 的含量,采用免疫组织化学法检测视网膜中NF- κ B的表达水平。结果表明,与模型组相比,不同剂量的石斛多糖均能够下调大鼠视网膜中IL-6、TNF- α 、VEGF及NF- κ B的表达水平,同时下调血清中IL-6和TNF- α 的含量。

DR患者多表现出视网膜微血管损伤,而内皮细胞受损是血管病变的早期阶段。张贝贝等^[12]在体外培养人脐静脉血管内皮细胞系(HUVEC)并进行高浓度葡萄糖(22mmol/L)诱导干预,同时设置不同剂量石斛多糖处理组(50、300、500mg/L),作用时间24、48h。采用MTT法检测HUVEC细胞凋亡情况,采用RT-PCR法检测HUVEC

细胞中 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 蛋白和 BCL2 关联 X (Bax) 蛋白的表达水平。结果发现,与单一高糖诱导相比,随着培养基中石斛多糖浓度的增加,HUVEC 细胞形态逐步趋于正常,石斛多糖以剂量依赖方式抑制 HUVEC 细胞凋亡,显著上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 mRNA 表达水平,下调促凋亡蛋白 Bax mRNA 表达水平。

上述研究表明,石斛多糖可通过 NF- κ B 信号通路下调炎症因子和 VEGF 水平,抑制大鼠视网膜中的炎症反应及新生血管形成。同时,石斛多糖可通过抑制内皮细胞凋亡,预防糖尿病血管病变。但是,目前石斛多糖并未见相关 DR 临床实践的报道。

2.2 葛根素 葛根素是从豆科植物野葛的根部组织中提取得到的一种黄酮类中药单体。葛根素涉及眼部疾病的研究报道十分广泛,如扩张视网膜血管,改善视网膜微循环等。DR 的常见症状为视网膜新生血管形成,从而导致视网膜水肿、出血甚至脱离等严重后果。有报道指出,葛根素可抑制大鼠视网膜中新生血管的形成过程,提示该中药单体可用于 DR 的临床治疗。

岑璐莎^[13]采用氧诱导法构建初生 SD 大鼠的新生血管模型,该法的优点是可排除血糖因素对于后续实验的影响。建模成功后,葛根素处理组(250、500mg/kg)灌胃给药治疗 4wk。采用荧光素眼底血管造影结合眼底照相检测大鼠眼底视网膜中新生血管形成及渗漏区域改变情况。采用免疫荧光染色法检测视网膜中血小板内皮细胞黏附分子-1 (PECAM-1) 的表达水平。采用 ELISA 实验检测玻璃体中 VEGF 的表达水平。结果表明,与空白组相比,随着葛根素浓度的升高,大鼠视网膜新生血管渗漏程度逐渐下降,且葛根素处理(500mg/kg)能够显著下调 PECAM-1 的表达水平,而其小剂量组未见明显改变。此外,不同剂量葛根素处理均能够显著下调 VEGF 的表达水平。

宋晗等^[14]采用 STZ 腹腔注射构建糖尿病 Wistar 大鼠模型,葛根素(80mg/kg)依次腹腔注射给药 1、3、5mo。采用 HE 染色法和透射电子显微镜分析糖尿病大鼠视网膜的病变情况。研究发现,与模型组相比,葛根素处理组大鼠的体质量和血糖改变不显著。1mo 时,模型组大鼠表现出轻微的视网膜病变症状,而到 5mo 时,该组大鼠视网膜出现明显水肿和新生血管,色素上皮细胞色素颗粒显著减少,神经节细胞受损。与之相比,直至 5mo 时,葛根素处理组大鼠视网膜结构和细胞形态依然维持正常,色素上皮细胞色素颗粒下降且神经节细胞形态仅发生轻微改变。

张卫广^[15]随机将 69 例 DR 患者分为对照组和联合用药组,对照组给予降血糖等常规治疗,联合用药组在上述基础上给予葛根素静脉滴注治疗(每次 400mg),治疗 15d,观察临床疗效(视力、微血管瘤、眼底出血程度)和视网膜平均光敏度的变化情况。结果表明,与对照组相比,葛根素可明显提升临床疗效总有效率,同时显著改善视网膜平均光敏度。

2.3 川芎嗪 川芎嗪是一种提取自传统中药川芎的生物碱类中药单体,具有钙离子拮抗剂和清除氧自由基的作用,从而提升机体抗氧化应激水平。

栾守婧等^[16]采用 STZ 腹腔注射构建糖尿病 Wistar 大鼠模型,川芎嗪(150mg/kg)灌胃给药 16wk。采用免疫组织化学法检测视网膜中 Bcl-2 和 Bax 表达水平。采用透射电子显微镜观察视网膜组织结构。同时,检测 AGEs 变化水平。结果发现,与糖尿病组相比,川芎嗪处理组 AGEs

含量显著减少,视网膜神经节细胞凋亡程度明显减轻,细胞中 Bcl-2 表达显著上调,而 Bax 表达下调。

时姣^[17]随机将 93 例 NPDR 患者分为小剂量(每次 120mg)和大剂量(每次 240mg)盐酸川芎嗪注射液治疗组,连续给药 14d 后停药 14d,随后再次连续给药 14d,观察临床疗效。采用彩色多普勒超声检测患者视网膜中央动脉舒张末期血流速度(EDV)、收缩期峰值血流速度(PSV)和阻力指数(RI)。采用铁离子还原法、硫代巴比妥酸法和黄嘌呤氧化酶法分别检测 TAC、MDA 和 SOD 水平。研究发现,与小剂量组相比,大剂量组整体血流动力学水平显著改善,其中 EDV 和 PSV 水平明显增高且 RI 水平明显减弱,TAC 和 SOD 水平显著上升,而 MDA 水平显著下降,其临床疗效总有效率显著提升。两组之间不良反应发生率无明显差异。推测由于小剂量川芎嗪进入人体后半衰期较短,其有效作用时间缩短,导致疗效欠佳,而大剂量给药之后既能增强治疗效果,又有良好的安全性。

郝尧等^[18]随机将 104 例 NPDR 患者分组,其中川芎嗪治疗组在常规治疗基础上给予川芎嗪注射液(240mg/L)联合治疗 15d,观察川芎嗪对患者氧化应激反应和黄斑水肿的影响。采用葡萄糖氧化酶法检测血糖含量。采用铁离子还原法、硫代巴比妥酸法和黄嘌呤氧化酶法分别检测 TAC、MDA 和 SOD 的水平。结果表明,与治疗前相比,川芎嗪治疗组空腹血糖和餐后 2h 血糖含量均显著下降,但与常规治疗的对照组相比,上述血糖含量的改变无明显差异。与对照组相比,川芎嗪治疗能够明显升高 TAC 和 SOD 水平,同时降低 MDA 水平,且川芎嗪治疗组黄斑水肿发生率显著下降,临床治疗有效率显著升高。但该研究临床样本量有限且未开展长期随访工作,最终的治疗效果有待深入研究。

上述研究表明,川芎嗪可通过抑制氧化应激反应与视网膜神经节细胞凋亡,下调 AGEs 含量等多个途径延缓 DR 发展进程。

2.4 β -榄香烯 β -榄香烯是一种提取自传统中草药莪术根茎部位的单体成分,具有抗肿瘤活性。有报道指出,机体持续的高血糖环境会促进视网膜中炎症因子的大量释放。然而, β -榄香烯可通过抑制炎症因子和 VEGF 的表达水平减轻 DR 中视网膜的损伤。但是,目前并无 β -榄香烯用于治疗 DR 的临床研究报道。

李宝华等^[19]采用 STZ 腹腔注射构建糖尿病 SD 大鼠模型, β -榄香烯处理组(40、80mg/kg)灌胃给药 12wk。采用 ELISA 实验检测大鼠视网膜组织、房水和血清中细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 和 IL-1 β 含量。采用免疫组织化学法和 Western blotting 检测视网膜中 ICAM-1 和 IL-1 β 表达水平。研究表明,与模型组相比, β -榄香烯治疗可显著降低血清和视网膜中 ICAM-1 和 IL-1 β 含量,且大剂量组(80mg/kg)下调更明显。另外, β -榄香烯大剂量组下调视网膜中 ICAM-1 和 IL-1 β 蛋白表达水平的作用更强。值得注意的是,大鼠房水中 ICAM-1 和 IL-1 β 的含量在治疗前后均未见明显改变。表明 β -榄香烯能够以剂量依赖的方式抑制视网膜中炎症因子的表达,提示其可以应用于 DR 的防治过程。

帅天姣等^[20]采用 STZ 腹腔注射构建糖尿病 Wistar 大鼠模型, β -榄香烯处理组玻璃体腔注射给药干预。采用 RT-PCR 法检测视网膜中沉默信息调节因子(SIRT1)表达水平。采用 ELISA 实验检测玻璃体中 VEGF 表达水平。结果发现,与模型组相比, β -榄香烯干预处理能够显著上

调视网膜中 SIRT1 表达水平,同时下调玻璃体中 VEGF 表达水平。提示 β -榄香稀治疗 DR 的作用机制与促进 SIRT1 表达,抑制 VEGF 表达密切相关。

2.5 人参皂苷 人参皂苷 Rg3 是一种分离自名贵中药人参中的四环三萜类单体成分,具有抗肿瘤活性,同时也表现出良好的抗氧化功效。有研究指出,人参皂苷可减弱大鼠视网膜的氧化应激反应,抑制细胞凋亡和新生血管形成,保护视网膜。但是,目前临床上尚未见人参皂苷用于治疗 DR 的研究实践。

王皎皎等^[21]采用 STZ 腹腔注射构建糖尿病 SD 大鼠模型,人参皂苷 Rg3 处理组(0.5、5mg/kg)腹腔注射给药 28d。采用黄嘌呤氧化酶法和硫代巴比妥酸法检测 SOD 和 MDA 含量,采用 ELISA 实验检测乳酸脱氢酶(LDH)含量。采用 TUNEL 染色法和 HE 染色分别检测细胞凋亡程度和视网膜组织形态。采用免疫组织化学法检测视网膜中 ICAM-1 和 VEGF 表达水平。采用 Western blotting 检测 ICAM-1、VEGF、Bcl-2、Bax、裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(cleaved-Caspase-3)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)、丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)和 p-Akt 表达水平。采用 LY294002 抑制剂(0.5mg/kg)静脉注射给药 28d,验证 PI3K-Akt/PKB 通路。研究表明,与模型组相比,人参皂苷 Rg3 以剂量依赖的方式显著缓解视网膜病变程度。与小剂量组相比,人参皂苷 Rg3 大剂量组上调 SOD 水平且下调 MDA 和 LDH 水平的作用更强。同时,大剂量组 ICAM-1 和 VEGF 表达水平显著下降,且细胞凋亡数量明显减少(Bcl-2 表达增高,Bax 和 cleaved-Caspase-3 表达减少)。此外,大剂量人参皂苷 Rg3 干预能够显著上调 PI3K 和 p-Akt 表达,而 Akt 表达水平未见明显变化。LY294002 抑制剂的验证结果也证明了上述结论的正确性。推测上述作用机制与 PI3K-Akt/PKB 信号通路激活之间存在密切联系。

人参皂苷 Rg1 是一种来源于中药人参的三萜类单体化合物。刘松^[22]采用 STZ 腹腔注射构建糖尿病 Wistar 大鼠模型,人参皂苷 Rg1 处理组(2g/kg)灌胃给药 12wk。采用 ELISA 实验检测大鼠血清中胰抑素 C 与趋化素含量。采用全自动生化分析仪检测大鼠空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及尿白蛋白量。结果发现,与模型组相比,人参皂苷 Rg1 治疗后能够显著降低 FPG、HbA1c、TG、TC、LDL-C、hs-CRP、尿白蛋白量及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。此外,人参皂苷 Rg1 处理可显著下调胰抑素 C 与趋化素水平。提示 DR 进程中胰抑素 C 与趋化素水平升高可能与脂质和血糖代谢紊乱,胰岛素抵抗提升等生理变化过程有关。

2.6 绿原酸 和营清热方(金银花、当归、玄参、生地黄、枸杞子、黄精、蒲公英、牛蒡子)在临床上主要用于治疗早期 DR,其作用机制可能与抑制 AGEs 合成关系密切。经高效液相色谱鉴定表明,该中药组方的主要单体成分包括绿原酸、阿魏酸和牛蒡子苷^[23]。

王蕾蕾等^[23]在体外以葡萄糖和果糖为反应底物合成构建了 AGEs 模型,同时设置不同浓度绿原酸处理组(0.08、0.4、2、10mmol/L)予以干预。采用荧光光谱仪检测荧光强度以判定绿原酸对 AGEs 合成作用的影响。结果表明,与模型组相比,绿原酸处理组(0.4、2、10mmol/L)能

够显著抑制葡萄糖-AGEs 的合成过程,而绿原酸处理组(2、10mmol/L)可显著抑制果糖-AGEs 的合成过程。值得注意的是,阿魏酸和牛蒡子苷不仅无法抑制 AGEs 合成,反而表现出促进 AGEs 合成的效果,该作用机制暂不明确,仍需深入探讨。推测绿原酸是和营清热方发挥抗 AGEs 合成作用的重要原因。但是,绿原酸并非是该组方中唯一或含量最高的单体成分,提示中药组方中单体成分的药理作用与其含量之间并非是简单的正相关关系。

刘娴等^[24]采用脂多糖(100ng/mL)诱导构建视网膜内皮细胞模型,同时设置不同剂量绿原酸处理组(10、20、50 μ mol/L)。采用 CCK-8 法和流式细胞术分别检测细胞增殖与凋亡。采用 Western blotting 检测 Ki67、Bcl-2、Bax、Caspase-3、p65 和磷酸化 p65 表达水平。采用 ELISA 检测 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 含量。研究表明,10、20 μ mol/L 绿原酸处理不会显著影响内皮细胞活力,但 50 μ mol/L 绿原酸处理会使细胞活力减弱。与脂多糖处理组相比,当绿原酸大于 10 μ mol/L 时,其可以恢复细胞增殖能力且抑制细胞凋亡,同时显著上调 Ki67 和 Bcl-2 表达,增加 IL-10 水平,下调 Bax 和 Caspase-3 表达,降低 TNF- α 和 IL-6 水平。另外,磷酸化 p65 与 p65 比值显著下降。

上述研究表明,绿原酸可通过抗 AGEs 合成能力影响 DR 的发生与发展。另一方面,其可阻碍 p65 活化过程,从而抑制视网膜内皮细胞凋亡与炎症反应发生。但是,目前临床上仍未见绿原酸治疗 DR 的文献报道。

3 结语

白藜芦醇、枸杞多糖、柚皮苷、黄芪多糖、黄芪甲苷、姜黄素及五味子乙素等中药单体也具有改善 DR 的作用。柚皮苷可以干预 DR 中 Müller 细胞的增殖,并通过 NF- κ B 信号途径提高抵抗氧化应激反应能力,抑制炎症反应进程,保护视网膜^[25]。需要注意的是,DR 是由于胰岛素代谢异常引起的眼组织及血管微循环改变,最终发展为视功能损坏。所以,DR 最根本的治疗手段是控制糖尿病,将血糖控制到正常或接近正常水平,在此基础上,采用中药单体或中药组方辅助治疗 DR。

目前,中药单体或中药组方在 DR 治疗中依旧存在一定问题,如临床应用中病例样本数量不足,临床疗效评价不准确等。同时,现有中药单体对 DR 治疗作用机制的探讨相对比较粗浅。因此,未来 DR 的治疗工作可以围绕以下四点展开:(1)继续发掘传统经典中医组方,同时探索新型中药单体或配伍在 DR 治疗中的应用;(2)增加中药单体临床应用的样本数量,探索中药单体和其它 DR 治疗手段联合应用的可行性;(3)中药单体治疗 DR 的临床疗效评估可参考 DR 严重程度量表(DRSS),同时可以联合超广角荧光素眼底血管造影、光相干断层扫描(OCT)及 OCT 血管成像等影像学技术进行疗效的综合评价^[26];(4)在细胞或动物实验层面开展更为深入的中药单体对 DR 治疗作用的分子机理研究。相信随着药物筛选与研究的深入开展,更多具有优良活性的中药单体会被发掘,从而为中药单体类 DR 治疗药物研发提供新思路。

参考文献

- 1 邓玲,潘颖喆,王慧.糖尿病性视网膜病变的治疗进展.国际眼科杂志 2020; 20(3): 489-491
- 2 陈雪珍,吴慧华,刘媛媛,等.糖尿病视网膜病变患病率的 Meta 分析.中国公共卫生管理 2020; 36(4): 460-465
- 3 Chai GR, Liu S, Yang HW, et al. Quercetin protects against diabetic

- retinopathy in rats by inducing heme oxygenase-1 expression. *Neural Regen Res* 2021; 16(7): 1344-1350
- 4 周跃, 周燕红. 白藜芦醇治疗糖尿病视网膜病变的研究进展. *重庆医学* 2020; 49(8): 1363-1366, 1372
- 5 何媛, 周涛, 苏婷, 等. 糖尿病视网膜病变的分类、发生机制及治疗进展. *山东医药* 2020; 60(19): 111-115
- 6 张进松. 糖尿病视网膜病变治疗进展. *湖北民族大学学报(医学版)* 2021; 38(1): 88-90
- 7 周智媛, 吴慧玲, 盛雪霏, 等. 中医药治疗糖尿病视网膜病变的临床进展. *中医眼耳鼻喉杂志* 2020; 10(1): 36-37, 52
- 8 霍剑, 段俊国, 朱柯宇, 等. 芪明颗粒对非增生期糖尿病视网膜病变患者视网膜微循环状态影响的临床研究. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2020; 10(6): 333-338
- 9 吴沂旒, 吴雪梅, 韩治华, 等. 复方血栓通胶囊联合前列地尔治疗糖尿病视网膜病变及其对血清活性多肽和 SPARC 表达的影响. *药物评价研究* 2021; 44(3): 587-593
- 10 伞来品. 血府逐瘀汤对糖尿病视网膜病变患者的疗效及炎症因子水平的影响. *首都食品与医药* 2021; 28(1): 150
- 11 李静文, 李国文, 秦瑜, 等. 铁皮石斛多糖对糖尿病大鼠视网膜炎症因子表达干预的研究. *中国中医眼科杂志* 2016; 26(1): 7-11
- 12 张贝贝, 刘文洪, 李俊峰, 等. 铁皮石斛多糖对高糖诱导的血管内皮细胞 Bax、Bcl-2 表达的影响. *中国药理学通报* 2015; 31(1): 64-70
- 13 岑璐莎. 葛根素对氧诱导大鼠视网膜新生血管模型 PECAM-1 及 VEGF 表达的影响. *浙江中西医结合杂志* 2017; 27(10): 850-852, 916
- 14 宋晗, 滕岩, 杨明明, 等. 葛根素对糖尿病大鼠视网膜病变的保护作用. *黑龙江医学* 2014; 38(2): 113-114
- 15 张卫广. 葛根素治疗糖尿病视网膜病变的临床效果分析. *内蒙古医学杂志* 2018; 50(9): 1085-1086
- 16 栾守婧, 王冬梅, 张明明, 等. 川芎嗪对糖尿病大鼠组织非酶糖化和视网膜细胞凋亡的影响. *潍坊医学院学报* 2014; 36(2): 84-86
- 17 时皎. 大剂量川芎嗪应用于非增殖期糖尿病视网膜病变的效果及对血流动力学影响. *医学理论与实践* 2020; 33(20): 3419-3420
- 18 郝尧, 张扬帆. 川芎嗪注射液对非增殖型糖尿病视网膜病变患者血清氧化应激反应及黄斑水肿的影响. *现代中西医结合杂志* 2018; 27(33): 3740-3743
- 19 李宝华, 刘平, 王新. β -榄香烯影响糖尿病大鼠视网膜中 IL-1 β 、ICAM-1 表达分析. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2019; 33(2): 111-114, 118
- 20 帅天皎, 代海燕, 陈丹丹, 等. β -榄香烯对 STZ 致糖尿病性视网膜病变大鼠增殖期 SIRT1 和 VEGF 表达的影响. *中国现代医生* 2018; 56(21): 38-40
- 21 王皎皎, 胡燃燃, 张丹, 等. 人参皂苷 Rg3 对糖尿病视网膜病变大鼠 PI3K-Akt/PKB 通路和血管内皮生长因子、细胞间黏附分子-1 表达的影响. *眼科新进展* 2020; 40(1): 20-25
- 22 刘松. 人参皂苷对糖尿病视网膜病变大鼠血清中胱抑素 C 及 chemerin 的影响. *中医临床研究* 2018; 10(4): 6-8
- 23 王蕾蕾, 俞莹, 陶津华, 等. 和营清热方及其主要单体抗糖基化终末产物生成研究. *中国中医眼科杂志* 2021; 31(2): 89-93
- 24 刘娴, 姜玉珍, 田聘, 等. 杜仲绿原酸对 LPS 诱导的视网膜内皮细胞凋亡和免疫反应的调控作用. *中国免疫学杂志* 2019; 35(2): 171-175, 180
- 25 刘丽华. 柚皮苷对糖尿病视网膜病变的保护作用及机制研究. *辽宁中医药大学* 2017
- 26 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