

本文引用:彭俊,潘坤,刘峥嵘,秦裕辉,彭清华.双丹明目胶囊对糖尿病模型大鼠视网膜 VEGF-a、VEGF-b 表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(6):635-640.

## 双丹明目胶囊对糖尿病模型大鼠视网膜 VEGF-a、 VEGF-b 表达的影响

彭俊,潘坤,刘峥嵘,秦裕辉\*,彭清华\*  
(湖南中医药大学,湖南长沙 410208)

**[摘要]** **目的** 观察双丹明目胶囊对糖尿病模型大鼠视网膜 VEGF-a、VEGF-b 表达的影响。**方法** 将 40 只 SD 大鼠,采用随机数字表法分为 A(正常组)、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(以 50 mg/kg 的剂量)一次性尾静脉注射建立糖尿病视网膜病变模型,造模 1 周后开始连续灌胃用药,灌胃后 4 周、8 周,分别处死一半动物,采用免疫组化法检测视网膜组织中 VEGF-a、VEGF-b 的表达。**结果** 成模后用药第 4 周、8 周,模型组、双丹明目组、阳性对照组视网膜中 VEGF-a、VEGF-b 蛋白表达平均灰度值均低于正常组,平均光密度值均高于正常组,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 表达的平均灰度值均高于模型组、平均光密度值均低于模型组( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。**结论** 双丹明目胶囊能明显提高糖尿病模型大鼠视网膜中 VEGF-a、VEGF-b 表达的平均灰度值、降低其平均光密度值,表明双丹明目胶囊能明显降低 VEGF-a、VEGF-b 在视网膜中的表达。

**[关键词]** 双丹明目胶囊;糖尿病大鼠模型;VEGF-a;VEGF-b

**[中图分类号]**R276.7;R289.5;R285.5 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.06.006

### Effect of Shuangdan Mingmu Capsule on the Expression of VEGF-a, VEGF-b in Retina of Diabetic Rat Models

PENG Jun, PAN Kun, LIU Zhengrong, QIN Yuhui\*, PENG Qinghua\*  
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effect of Shuangdan Mingmu capsule on the expression of VEGF-a and VEGF-b in retina of diabetic model rats. **Methods** The 40 SD rats were randomly 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. The diabetic model rats were built by one-time tail vein injection with STZ (50 mg/kg). After modeling for one week, the rats were given medicine by gavage. After gavage for 4 weeks and 8 weeks, half animals were sacrificed. The expression of VEGF-a and VEGF-b in retina were detected by immunohistochemical method. **Results** After modeling for 4 weeks and 8 weeks, the average gray value of VEGF-a and VEGF-b expression in the retina of the model group, Shuangdan Mingmu group and the positive control group were lower than those of the normal group, and the average optical density of those three groups were higher than the normal group. There was a significant difference between the model group and the normal group ( $P<0.01$ ). The average gray value of VEGF-a and VEGF-b expression of Shuangdan Mingmu group and

**[收稿日期]**2018-04-04

**[基金项目]**国家自然科学基金面上项目(81473737);湖南省研究生科研创新项目(CX2016B377,CX2017B432);中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(2017TP1018);长沙市科技计划项目(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。

**[作者简介]**彭俊,男,硕士,研究方向:中西医结合防治眼底病研究。

**[通讯作者]**\* 秦裕辉,男,研究员,主任医师,博士研究生导师,E-mail:dlqyhl@sohu.com;\* 彭清华,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:pqh410007@126.com。

positive control group were higher than those of model group, and the average optical density value were lower than those of model group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Shuangdan Mingmu capsule could significantly increase the average gray level of VEGF-a and VEGF-b in diabetic retina and decrease its average optical density. It indicates that Shuangdan Mingmu capsule could significantly reduce the expression of VEGF-a and VEGF-b in the retina.

[**Keywords**] Shuangdan Mingmu Capsule; diabetic rat model; VEGF-a; VEGF-b

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损害。秦裕辉教授认为,糖尿病视网膜病变的主要病机为肝肾亏虚、脉络瘀阻,并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,双丹明目胶囊的作用机理可能与降低DR大鼠血糖和糖化血红蛋白含量、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、促进血液循环作用等有关<sup>[1-4]</sup>。本实验进一步观察了双丹明目胶囊对糖尿病大鼠视网膜VEGF-a、VEGF-b表达的影响,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 取健康,无眼部疾患,一月龄SD大鼠40只,体质量200~250 g,SPF级,远交系,由北京维通利华实验动物有限公司提供,许可证号:SYXK(湘)2009-0001,质量合格证号:11400700027462。实验前检查双眼眼部情况无异常,排除全身病变。动物置于18~20℃,相对湿度60%~70%,通风干燥的SPF动物实验室,予以经严格消毒的实验鼠颗粒饲料及Ⅲ级清洁饮用水饲养,每隔2 d清洗消毒笼具、饮水器具。

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、牡丹皮、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。羟苯磺酸钙:宁夏康亚药业有限公司,250 mg/粒,批号:1131115。重组人血管内皮抑制素注射液:山东先声麦得津生物工程股份有限公司,15 mg/支,批号:201507018。

1.1.3 实验试剂 VEGF-a、VEGF-b(武汉博士德

生物技术有限公司);尿糖试纸(海尔斯医疗器械公司);链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(Sigma公司);戊巴比妥钠(上海化学试剂分装厂);苏木精-伊红(北京鼎国生物公司);4%多聚甲醛、1%冰醋酸、丙酮、Epon 812环氧树脂、醋酸铀、柠檬酸铅、醋酸异戊脂(长沙福滋堂生物技术开发有限公司);Harris苏木素、伊红、3%过氧乙酸(北京中杉金桥生物技术公司)。

1.1.4 实验器材 JY3002型电子天平:上海精密科学仪器有限公司;LEICA DM LB2型显微照相系统:德国LEICA公司;Shandon 325型石蜡切片机:英国Shandon公司;Motic B5显微摄像系统:麦克奥迪实业集团公司;LEICA显微镜:德国LEICA公司;JSM-1 200透射电镜:日本JEOL公司;双目显微镜:德国Motic公司;RM2235轮转石蜡切片机:德国徕卡公司;Motic 6.0数码医学图像分析系统:深圳市深沅恒科技有限公司。

### 1.2 实验方法

1.2.1 分组 动物常规饲养1周后,采用随机数字表法将40只大鼠分为A、B、C、D 4组,每组10只大鼠20只眼。分别为A组:正常组;B组:模型组;C组:双丹明目组;D组:阳性对照组。

1.2.2 造模 对除A组外的30只大鼠进行造模:造模前大鼠禁食10 h,自由饮水;将STZ以50 mg/kg的剂量对大鼠进行一次性尾静脉注射。A组大鼠尾静脉注射等量生理盐水。72 h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,即为糖尿病模型大鼠。成模后观察1周,血尿糖高且稳定者为造模成功,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 各组动物自饲养1周后开始连续灌胃4周,每天一次。后处死一半动物(每组各5只大鼠),其余动物继续灌胃4周,共8周,再处死。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)正常组(A组)、模型组(B组):A、B组以生理盐水 10 mL/kg 灌胃。(2)双丹明目胶囊组(C组):使用双丹明目胶囊溶液灌胃,剂量 12.5 mL/Kg。(3)阳性对照组(D组):参考国外相关文献报道<sup>[5]</sup>,采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,羟苯磺酸钙溶液:1次/d;重组人血管内皮抑制素:造模后第10天开始玻璃体注射,注射前先前房穿刺放出少量房水约 20  $\mu$ L,用 30 G 针头的微量注射器从颞上象限角膜缘后 0.5 mm 巩膜刺入玻璃体,玻璃体内注射重组人血管内皮抑制素 20  $\mu$ L(5 g/L),每10天一次,共5次<sup>[6]</sup>。

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%的福尔马林固定 24 h,去除眼前节,分离出视网膜组织,流水冲洗 8 h,经梯度酒精脱水后,行浸蜡、包埋、切片(厚度 4  $\mu$ m)。

### 1.3 指标检测

1.3.1 免疫组化法检测视网膜 VEGF-a 蛋白的表达 采用 SP 法:高倍镜下观察 VEGF-a 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。

1.3.2 免疫组化法检测视网膜 VEGF-b 蛋白的表达 采用 SP 法:同“1.3.1”。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 系统软件进行实验数据分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组间比较符合正态分布采用 *t* 检验,不符合正态分布采用秩和检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 成模后用药第4周、第8周糖尿病大鼠视网膜 VEGF-a 蛋白表达情况

成模后用药第4周、第8周糖尿病大鼠视网膜 VEGF-a 蛋白表达平均灰度值比较,结果: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( $P<0.01$ );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( $P<0.05$ );而D组与C组比较,差

异无统计学意义( $P>0.05$ )。成模后用药第8周与第4周比较,B组、C组、D组 VEGF-a 蛋白表达平均灰度值均有上升,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

成模后用药第4周、第8周糖尿病大鼠视网膜 VEGF-a 蛋白表达平均光密度值比较,结果:B、C、D组 VEGF-a 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( $P<0.01$ ),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B组,差异均具有统计学意义( $P<0.01$ ),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 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( $P>0.05$ )。成模后用药第8周与第4周比较,B组、C组、D组 VEGF-a 蛋白表达平均光密度值均有下降,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 成模后用药第4周、第8周糖尿病大鼠 VEGF-a 平均灰度值、平均光密度值比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别 <i>n</i>	平均灰度值		平均光密度值	
	第4周	第8周	第4周	第8周
A 10	105.54±23.92	107.21±24.11	0.361±0.114	0.356±0.097
B 10	70.16±16.59**	74.87±18.36**	0.592±0.093**	0.571±0.099**
C 10	92.60±21.03 <sup>△</sup>	98.73±22.15 <sup>△</sup>	0.413±0.102 <sup>△△</sup>	0.382±0.091 <sup>△△</sup>
D 10	94.11±22.17 <sup>△</sup>	99.92±21.87 <sup>△</sup>	0.409±0.094 <sup>△△</sup>	0.377±0.089 <sup>△△</sup>

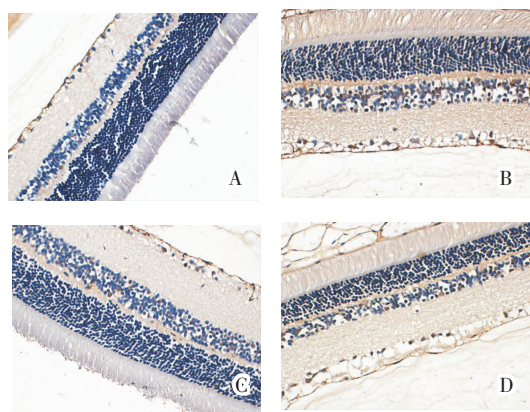
注:与A组比较,\*\* $P<0.01$ ;与B组比较, $\Delta P<0.05$ , $\Delta\Delta P<0.01$ 。

图片描述,A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组:视网膜上 VEGF-a 蛋白阳性表达略有增多,但较B组少。D组:视网膜上 VEGF-a 蛋白阳性表达略有增多,但较B组少。见图1-2。

### 2.2 成模后用药第4周、第8周糖尿病大鼠视网膜 VEGF-b 蛋白表达情况

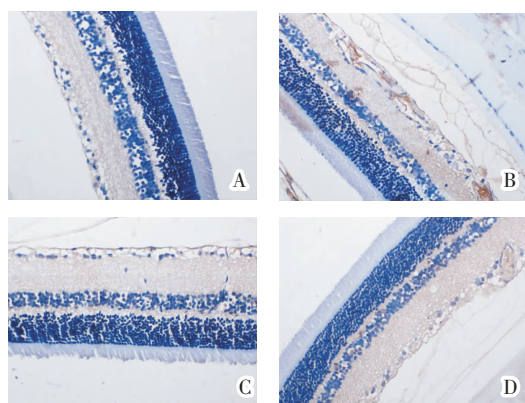
成模后用药第4周、第8周糖尿病大鼠视网膜 VEGF-b 蛋白表达平均灰度值比较,结果:B组、C组、D组 VEGF-b 蛋白表达平均灰度值均低于A组,其中:B与A组比较,差异具有统计学意义( $P<0.01$ );C组、D组 VEGF-b 蛋白表达平均灰度值均高于B组,差异均具有统计学意义( $P<0.01$ );而D





注:A.正常组;B.模型组;C.双丹明目组;D.阳性对照组。

图1 成模后第4周糖尿病大鼠视网膜组织中 VEGF-a 蛋白表达(免疫组化,×400)



注:A.正常组;B.模型组;C.双丹明目组;D.阳性对照组。

图2 成模后第8周糖尿病大鼠视网膜组织中 VEGF-a 蛋白表达(免疫组化,×400)

组与C比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。成模后用药第8周与第4周比较,B组、C组、D组 VEGF-b 蛋白表达平均灰度值均有上升,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

成模后用药第4周、第8周糖尿病大鼠视网膜 VEGF-b 蛋白表达平均光密度值比较,结果: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( $P<0.01$ ),结果显示B组 VEGF-b 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( $P<0.01$ ),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-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( $P>0.05$ )。成模后用药第8周与第4周比较,B组、C组、D组 VEGF-b 蛋白表达平均光密度值均有下降,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 成模后用药第4周、第8周糖尿病大鼠 VEGF-b

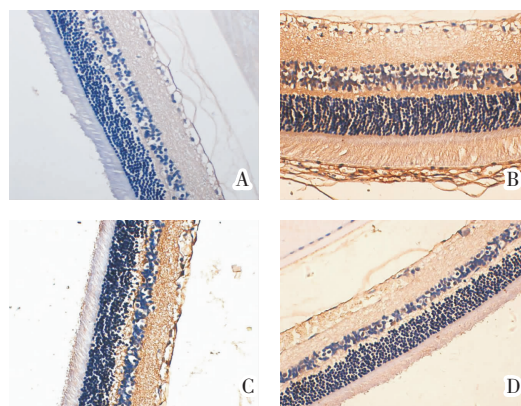
平均灰度值、平均光密度值比较

( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	平均灰度值		平均光密度值	
		第4周	第8周	第4周	第8周
A	10	120.53±27.27	123.07±26.61	0.323±0.103	0.326±0.097
B	10	69.31±19.69**	75.48±20.03**	0.592±0.127**	0.561±0.103**
C	10	99.85±23.14 <sup>△△</sup>	114.74±22.35 <sup>△△</sup>	0.420±0.095 <sup>△△</sup>	0.352±0.098 <sup>△△</sup>
D	10	102.07±24.02 <sup>△△</sup>	116.10±23.86 <sup>△△</sup>	0.407±0.106 <sup>△△</sup>	0.349±0.095 <sup>△△</sup>

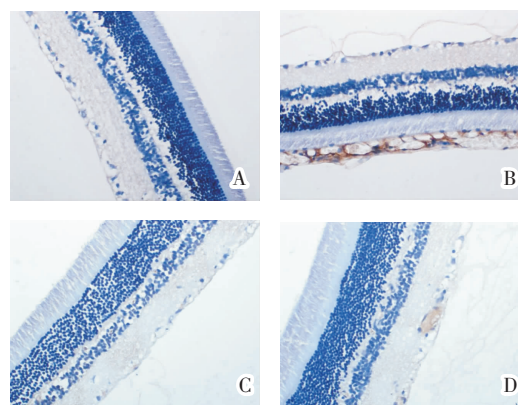
注:与A组比较,\*\* $P<0.01$ ;与B组比较, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

图片描述,A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组:视网膜上 VEGF-b 蛋白阳性表达略有增多,但较B组少。D组:视网膜上 VEGF-b 蛋白阳性表达略有增多,但较B组少。见图3-4。



注:A.正常组;B.模型组;C.双丹明目组;D.阳性对照组。

图3 成模后第4周糖尿病大鼠视网膜组织中 VEGF-b 蛋白表达(免疫组化,×400)



注:A.正常组;B.模型组;C.双丹明目组;D.阳性对照组。

图4 成模后第8周糖尿病大鼠视网膜组织中 VEGF-b 蛋白表达(免疫组化,×400)

### 3 讨论

#### 3.1 中医学对糖尿病视网膜病变的认识

中医学称糖尿病视网膜病变为“消渴内障”<sup>[7]</sup>,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<sup>[8]</sup>。对于本病的认识,金代医家张子和在《儒门事亲》中指出:“消渴者,耗乱精神,过为其度,而燥热郁盛所成也……可变为雀目或内障”,认为燥热伤阴为其主要病机;明代赵献可认为“治消之法无分上中下,先治肾为急,惟六味八味及加减八味丸随证而服,降其心火滋其肾水则渴自止也”。明代王肯堂所著《证治准绳》亦云:“三消之久,精气亏虚,则目无所见”,认为本病为精血亏虚、目失所养而成。其后历代医家多在此基础上加以研讨发挥,多数认为消渴病日久,精亏液少,不能上承目络,目睛失养;或肝肾阴虚日甚,阴虚阳亢,虚火上炎,灼伤目络,而致视物模糊,甚至失明。现代医家借助眼底检查、荧光造影等手段,并从血流变、微循环、血生化等方面对本病进行研究,发现“血瘀”在其发病机理中具有重要作用,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,“肾虚血瘀”为其主要病机,故治疗 DR 应该以“滋肾活血”为基本法则。

基于这一法则,秦裕辉教授创制了双丹明目胶囊(原名降糖明目胶囊),开发出国内第一个专治糖尿病视网膜病变的中药新药,该药具有益肾养肝、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。多中心临床试验取得较好的疗效<sup>[9-11]</sup>,证实该药能改善患者眼底病变,促进视力恢复,起到治疗糖尿病视网膜病变的作用。团队的前期药理研究<sup>[1-4]</sup>也发现,双丹明目胶囊联合降糖药物能大幅度的促进其降糖效果,单用也能降低血小板黏附率,改善血液流变性,促进血液循环作用。

#### 3.2 双丹明目胶囊对糖尿病大鼠作用机理的探讨

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<sup>[12]</sup>。VEGF-a 是一种高度保守的、由二硫键相连的同源二聚体糖蛋白,还原条件下同源二聚体分开成为单体,并丧失所有的生物学活性。VEGF-a 能促进血管内皮细胞增殖,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<sup>[13-14]</sup>。VEGF-b 主要分布于大鼠的心脏、骨骼肌、脑、肾脏和人的心脏、骨骼肌、胰腺、前列腺,研究表明 VEGF-b 具有促内皮细胞增生的作用<sup>[15]</sup>。VEGF-b 与肿瘤的生长也有密切的关系,VEGF-b 与 VEGF-c 可在局部促进血管生长,从而有利于肿瘤的生长<sup>[16]</sup>。

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模型大鼠视网膜 VEGF 家族中 VEGF-a、VEGF-b 表达的影响,发现成模后用药第 4 周、8 周,视网膜中 VEGF-a、VEGF-b 表达平均灰度值比较:模型组、双丹明目组、阳性对照组 VEGF-a、VEGF-b 蛋白表达平均灰度值均低于正常组,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 表达的平均灰度值均高于模型组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );而阳性对照组与双丹明目组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。成模后用药第 8 周与第 4 周比较,模型组、双丹明目组、阳性对照组 VEGF-a、VEGF-b 蛋白表达平均灰度值均有上升,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。该研究表明:双丹明目胶囊能明显提高糖尿病大鼠视网膜中 VEGF-a、VEGF-b 表达的平均灰度值。

成模后用药第 4 周、8 周,视网膜中 VEGF-a、VEGF-b 表达平均光密度值比较:模型组、双丹明目组、阳性对照组 VEGF-a、VEGF-b 蛋白表达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 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( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),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 的表达有明显的下调;而阳性对照组与双丹明目组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。成模后用药第 8 周与第 4 周比较,模型组、双丹明目组、阳性对照组视网膜中 VEGF-a、VEGF-b 蛋白表达平均光密度值均有下降,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。该研究表明:双丹明目胶囊能明显降低糖尿病大鼠视网膜中 VEGF-a、VEGF-b 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 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[J].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[J].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[J].湖南中医药大学学报,2015,35(6):1-3.
- [4] 符超君,凌艳君,颜家朝,等.双丹明目胶囊对糖尿病视网膜病变大鼠血糖血脂及血液流变学的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(5):489-492.
- [5] NAGAOKA T, SATO E, TAKAHASHI A, et al. Impaired retinal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus: retinal laser doppler velocimetry study[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010,51(12):6729-6734.
- [6] 陈丽娟,苗林.重组人血管内皮抑素对脉络膜新生血管的抑制作用[J].眼科新进展,2012,32(10):922-925.
- [7] 彭清华.中医眼科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:187.
- [8] 陈向东,彭清华,颜家朝,等.复明片治疗糖尿病视网膜病变视网膜光凝术后临床观察[J].湖南中医药大学学报,2016,36(1):63-65.
- [9] 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[J].中国新药杂志,2009,18(24):2331-2336.
- [10] 庞有慧.双丹明目胶囊治疗糖尿病视网膜病变的临床观察[J].糖尿病新世界,2015(3):39.
- [11] 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[J].湖南中医药大学学报,2010,30(1):46-51.
- [12] 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[J].国际眼科杂志,2007,7(5):1400-1402.
- [13] NAGY J A, BENJAMIN L, ZENG H, et al. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis[J]. Angiogenesis, 2008,11(2):109-119.
- [14] 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[J].医学综述,2017,23(3):417-420.
- [15] 冯璐.VEGF-B 促进糖尿病小鼠角膜神经再生的机制研究[D].济南:济南大学,2016.
- [16] SALVEN P, LYMBOUSSAKI A, HEIKKILA P, et al. Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C are expressed in human tumors[J]. Am J Pathol, 1998,153(1):103-108.

(本文编辑 李杰)