

# 小檗皮水浸膏对 db/db 糖尿病小鼠视网膜病变的影响( I )

叶凡, 岳丽珺, 范刚, 孟宪丽, 赖先荣\*  
(成都中医药大学, 成都 611137)

**[摘要]** **目的:**观察小檗皮浸膏对基因突变自然发病型 db/db 糖尿病小鼠视网膜病变的影响。**方法:**选用 18 周龄 db/db 糖尿病小鼠, db/m 型同性同窝瘦型小鼠为对照。采用随机方法将 db/db 小鼠分为: db/db 组, 小檗皮高、中、低剂量(1.50, 0.75, 0.38 g·kg<sup>-1</sup>)组, 羧苯磺酸钙(0.23 g·kg<sup>-1</sup>)组, 盐酸小檗碱(0.135 g·kg<sup>-1</sup>)组。相关药物连续 ig 2 个月, 观察一般体征状态, 每 2 周称体重 1 次, 测空腹血糖水平 1 次, 并于 ig 2 个月末处死小鼠。苏木素和伊红(HE)染色观察视网膜常规病理改变, 消化铺片观察微血管变化, 计算视网膜血管内皮细胞/周细胞比值(E/P)。**结果:**与 db/m 组比较, db/db 组体重显著增加( $P < 0.01$ ), 血糖水平显著升高( $P < 0.01$ ), 视网膜血管 E/P 明显升高( $P < 0.05$ ), 视网膜毛细血管充血扩张, 视网膜损伤明显。与 db/db 组比较, 羧苯磺酸钙组、小檗碱组、小檗皮各剂量组体重无显著变化; 小檗碱组、小檗皮低剂量组血糖水平显著降低( $P < 0.01$ ), 小檗皮高、中剂量组血糖水平明显降低( $P < 0.05$ ), 羧苯磺酸钙组血糖水平无显著变化; 小檗皮高剂量组视网膜血管 E/P 显著降低( $P < 0.05$ ), 其他给药组 E/P 无显著变化; 小檗皮各剂量组视网膜损伤减轻。**结论:**小檗皮对 db/db 糖尿病小鼠视网膜病变具有明显的防治作用, 具有降低自发性糖尿病小鼠高血糖水平作用, 改善视网膜微血管损害并阻止新生血管生成。

**[关键词]** 小檗皮浸膏; 基因突变自然发病型 db/db 糖尿病小鼠; 糖尿病视网膜病变; 空腹血糖水平; 视网膜形态学  
**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)02-0082-05  
**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016020082

## Effects of Water Extract from Cortex of *Berberi dictyophylla* on Diabetic Retinopathy in Spontaneous Type 2 Diabetic db/db Mice ( I )

YE Fan, YUE Li-jun, FAN Gang, MENG Xian-li, LAI Xian-rong\*  
(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of water extract from cortex of *Berberi dictyophylla* (BDCE) on diabetic retinopathy (DR) in spontaneous type 2 diabetic db/db mice. **Method:** Eighteen-week-old db/db mice were selected, with their thin db/m mice as normal controls. The db/db mice were randomly divided into 6 treatment groups: model control (db/db) group, high and middle and low dosage groups of BDCE (1.50, 0.75, 0.38 g·kg<sup>-1</sup>), calcium-dobesilate group (0.23 g·kg<sup>-1</sup>), berberine hydrochloride group (0.135 g·kg<sup>-1</sup>). During the two-month intragastric administration, all of the mice were weighed and measured for their fasting blood glucose level every two weeks, all the mice were put to death and their eyeballs were taken out at the end of the two-month treatment. Conventional hematoxylin and eosin (HE) staining was performed to observe pathologic change, retina stretched preparation was performed to observe microvascular changes and calculated endothelial/pericytescells (E/P) value. **Result:** Compared to db/m group, db/db group was significantly higher ( $P < 0.01$ ) in body mass, fasting blood glucose level ( $P < 0.01$ ) and E/P value ( $P < 0.05$ ) of retina microvascular, and showed capillary congestion, expansion and damage of retina. Compared to db/db group, all treatment groups were

**[收稿日期]** 20150501(003)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81173360, 81303310, 81473427, 81560806); 四川省科技厅科技支撑计划项目(2011SZ0298); 四川省教育厅重点项目(10ZA092); 四川省高校科研创新团队建设计划项目(11TD004)

**[第一作者]** 叶凡, 硕士, 从事中药创新药物研究, Tel: 028-61800074, E-mail: 291886016@qq.com

**[通讯作者]** \* 赖先荣, 副研究员, 从事民族药创新药物研究, Tel: 028-61800074, E-mail: alexon@126.com

not significantly higher in body mass; berberine hydrochloride group and low dosage of BDCE group were significantly lower in fasting blood glucose level ( $P < 0.01$ ), high and middle dosage group of BDCE were significantly lower in blood glucose level ( $P < 0.05$ ), calcium-dobesilate group showed no significant change in fasting blood glucose level; significantly lower in E/P value ( $P < 0.05$ ) was obtained in high BDCE group, while all of other treatment groups showed no significant change in E/P value, and retinal damage were relieved in all BDCE-treated groups. **Conclusion:** Spontaneously diabetic db/db mice can be considered as an animal model for human DR. BDCE shows good preventive effects for DR, significantly decreases in blood glucose level, relieves spontaneous retinal microvascular damage in diabetic mice, and protects retinal capillaries while preventing the formation of new blood vessels.

**[Key words]** water extract from cortex *Berberidis dictyophylla*; spontaneous type 2 diabetic db/db mice; diabetic retinopathy; fasting blood glucose level; retinal morphology

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 并发症中最严重的微血管病变之一, 长期慢性高血糖损伤导致视网膜组织形态和功能异常, 促进新生血管生成<sup>[1-2]</sup>, 由可逆性非增殖型恶化为不可逆性增殖型<sup>[3-4]</sup>。因此, 严格控制血糖是延缓 DR 恶化进程的重要措施, 减少新生血管的生成是目前治疗 DR 的有效疗法。

DR 属于藏医学的“京尼萨库”病的范畴, “京尼”意为尿频, “萨库”意为消耗体能的混浊之液, 即小便频繁、尿液混浊、消耗体能是该病的本质特征。藏医药典籍《蓝琉璃》<sup>[5]</sup>中记载: “病象为尿床喜睡, 汗多味臭, 指甲发长, 口味甘甜, 喉咽干燥, 喜欢凉食, 手脚掌热, 尿液混浊, 尿迹蜂聚。” DR 引起的视力模糊<sup>[6]</sup>还与“能视赤巴”的紊乱有关, 藏医认为“视觉 (能视赤巴) 住眼能将诸物见”<sup>[7]</sup>。小檗皮是藏医防治“赤巴”病最常用药之一<sup>[7-8]</sup>, 主要化学成分为小檗碱、药根碱、巴马汀等生物碱类成分<sup>[9]</sup>, 前期研究表明对糖尿病大鼠视网膜损伤有保护作用<sup>[10]</sup>。本研究进一步观察了小檗皮对基因突变自然发病型 db/db 糖尿病小鼠视网膜病变的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** 18 周龄雄性 BKS-db - / - 小鼠 (db/db 小鼠), SPF 级, 体重 ( $54 \pm 4$ ) g。BKS-db + / + 雄性同窝瘦型鼠为对照 (db/m 小鼠), SPF 级, 体重 ( $24 \pm 1$ ) g。合格证号 SCXK (苏) 2010-0001, 均购于南京大学模式动物研究所。动物饲养条件: 室温 ( $24 \pm 2$ ) °C, 空气流通, 12 h 光照维持, 昼夜循环。颗粒饲料购自四川省医学科学院实验动物研究中心。动物自由摄取食物及饮水, 适应 1 周后进行实验。

**1.2 药物** 小檗皮饮片, 由西藏自治区藏药厂达娃顿珠提供, 经成都中医药大学赖先荣副研究员鉴定为小檗科植物刺红珠 *Berberis dictyophylla* 茎的中皮

层, 薄层色谱法检出与小檗碱、巴马汀、药根碱、小檗胺对应的斑点, 符合六省区藏药标准<sup>[11]</sup>。临用前按照藏医传统用法制备<sup>[12]</sup>: 称取小檗皮饮片, 加 6 倍量水, 浸泡 4 h, 煎煮 4 次, 每次 1 h, 滤过, 合并药液, 浓缩至不渗滤纸的流浸膏状, 备用。按干燥品计算, 本品每 1 g 浸膏相当于 3.55 g 原药材。采用 HPLC 法测定, 按干燥品计算, 本品每 1 g 浸膏含盐酸小檗碱 ( $C_{20}H_{17}NO_4 \cdot HCl$ ) 60.26 mg, 盐酸药根碱 ( $C_{20}H_{20}NO_4 \cdot HCl$ ) 11.51 mg, 盐酸巴马汀 ( $C_{21}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ ) 8.59 mg。

小檗皮水浸膏 (BDCE) 剂量设置: 实验剂量依据六省区藏药标准<sup>[11]</sup>, 成人 (60 kg) 临床日用剂量为 5 g, 即成人用药量为  $0.083 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。前期实验结果可知<sup>[13]</sup>, 小鼠急性毒性实验半数致死量 ( $LD_{50}$ ) 为  $17.169 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 相当于成人剂量的 206 倍, 远大于临床安全剂量。采用蒸馏水配置实验所需剂量, 小檗皮高、中、低剂量组 ( $1.50, 0.75, 0.38 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。羟苯磺酸钙胶囊 (西安利君制药有限责任公司, 批号 1204059-1) 成人日用剂量为 1.5 g, 实验用剂量  $0.23 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 临用前以蒸馏水稀释配制。盐酸小檗碱 (成都龙泉高科天然药业有限公司, 批号 111101), 临床日用剂量为 0.9 g, 实验用剂量  $0.135 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 临用前蒸馏水稀释配制。

**1.3 试剂** 多聚甲醛 (成都科龙化工试剂厂, 批号 20130415); 伊红 (东京化成工业株式会社, 批号 GL01-GMPC); 苏木素 (北京百灵威科技有限公司, 批号 LM10N13); 中性树胶 (上海懿洋仪器有限公司, 批号 20140320); 磷酸盐缓冲液 (PBS,  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , pH 7.2 ~ 7.4, 北京中杉金桥生物技术有限公司, 批号 ZLI-9062); 高效切片石蜡 (上海华申康复器材有限公司, 批号 130714)。其他试剂均为国产分析纯。

**1.4 仪器** CKX41 型倒置相差显微镜 (日本奥林

巴斯公司), QYC-200 型恒温摇床(上海福玛试验设备有限公司), 徕卡 2015 型切片机(德国克林蓝公司), TSJ-Q 型全自动封闭式组织脱水机, BMJ-III 型包埋机, PHY-III 型病理组织漂烘仪(常州市中威医疗仪器有限公司), SK12-6 型电热恒温水浴锅(浙江宁波医疗器械厂), BS-6001 型电子天平(上海友声衡器有限公司), One Touch UltraEasy 型稳豪倍易型血糖仪及稳豪型血糖试纸[强生(上海)医疗器械有限公司]。

## 2 方法

**2.1 动物分组及给药** 动物喂养 2 个月后, 取 db/m 小鼠作为对照, db/db 小鼠随机分为 db/db 组、羟苯磺酸钙组、小檗碱组、小檗皮高、中、低剂量组, 按设计剂量 *ig* 给药, 每天 1 次, 连续 60 d。

**2.2 一般体征状态观察** 观察小鼠一般体征状态, 包括活动状态等, 记录小鼠平均进食量和饮水量, 每 2 周称体重 1 次。

**2.3 空腹血糖(FBG)水平测定** 动物禁食 6 h, 针头刺破尾静脉取血于血糖试纸上, 立即用强生血糖仪检测, 记录结果。

**2.4 组织取材** 动物 *ig* 给药 2 个月末, 脱颈处死小鼠, 摘除眼球, 取小鼠眼球放入 4% 多聚甲醛溶液固定 48 h 后, 去除眼前节, 将眼杯以视乳头为中心扇形切开备用。

**2.5 视网膜组织病理形态检测**<sup>[14]</sup> 取小鼠眼杯组织, 全自动脱水机不同浓度乙醇脱水, 常规石蜡包埋, 切片, 苏木素和伊红(HE)染色, 封片供光学显

微镜下镜检分级。病变数目: 病变数目在 1 个或以下记为 -, 病变数目在 5 个以下记为 +, 病变数目在 5~10 个记为 ++, 病变数目在 15 个以上记为 +++。

**2.6 视网膜血管消化铺片形态学观察**<sup>[14-15]</sup> 取小鼠眼杯组织, 剥离视网膜, 胰蛋白酶消化神经成分, 置蒸馏水中漂洗吹打多次, 使血管外细胞脱落, 血管网平铺于洁净的载玻片上, 室温自然干燥, 常规过碘酸雪夫(PAS)染色, 光学显微镜下观察, 自视乳头往前, 随机选取视野, 计数 100 个细胞, 分别记录内皮细胞数和周细胞数, 并计算二者的比值(E/P)。

**2.7 统计方法** 采用 SPSS 17.0 软件分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较进行单因素方差分析, 方差齐者进行 LSD 检验, 方差不齐者进行 Tamhane's *T*<sub>2</sub> 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。等级分组资料采用秩和检验。

## 3 结果

**3.1 对一般体征的影响** db/m 组精神状态良好, 动作自如。与 db/m 组比较, db/db 组喜静蜷卧, 形体肥硕, 行动迟缓, 精神萎靡, 饮水量、进食量增加, 体重显著增加 (*P* < 0.01)。与 db/db 组比较, 小檗皮组、羟苯磺酸钙组、小檗碱组活动增加, 进食、饮水量明显减少, 体重无显著差异。

**3.2 对 FBG 的影响** 给药 2 个月后, 与 db/db 组比较, 小檗碱组、小檗皮低剂量组 FBG 水平显著降低 (*P* < 0.01), 小檗皮高、中剂量组 FBG 水平明显降低 (*P* < 0.05), 羟苯磺酸钙组血糖水平没有显著改变, 提示小檗皮有显著的降血糖作用。见表 1。

表 1 小檗皮对 db/db 糖尿病小鼠不同时间空腹血糖(FBG)水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别/时间	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	给药 2 周	给药 4 周	给药 6 周	给药 8 周
db/m	-	7.33 ± 0.57 <sup>2)</sup>	7.51 ± 0.91 <sup>2)</sup>	6.31 ± 1.20 <sup>2)</sup>	6.85 ± 1.58 <sup>1)</sup>
db/db	-	24.23 ± 6.50	28.09 ± 7.44	19.60 ± 8.77	25.24 ± 8.72
羟苯磺酸钙	0.23	21.32 ± 8.55	26.28 ± 5.60	17.92 ± 7.77	21.39 ± 8.77
小檗碱	0.135	20.60 ± 7.05 <sup>1)</sup>	22.31 ± 7.36 <sup>1)</sup>	14.08 ± 8.51 <sup>2)</sup>	12.88 ± 7.90 <sup>2)</sup>
小檗皮	1.50	18.20 ± 7.78 <sup>1)</sup>	19.55 ± 7.52 <sup>2)</sup>	14.72 ± 6.56 <sup>1)</sup>	17.20 ± 8.26 <sup>1)</sup>
	0.75	22.47 ± 6.51	26.81 ± 4.35	19.20 ± 5.78	21.03 ± 6.60 <sup>1)</sup>
	0.38	18.68 ± 6.83 <sup>1)</sup>	17.85 ± 6.69 <sup>2)</sup>	13.50 ± 6.91 <sup>2)</sup>	15.73 ± 7.40 <sup>2)</sup>

注: 与 db/db 组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05, <sup>2)</sup> *P* < 0.01 (表 2, 3 同)。

**3.3 小檗皮对糖尿病小鼠视网膜组织病理形态的影响** db/m 组视网膜组织结构清晰, 毛细血管未见扩张充血。与 db/m 组比较, db/db 组视网膜组

织排列紊乱, 视网膜节细胞肿胀, 数目减少, 毛细血管扩张、充血, 内皮细胞数量增多, 微血管壁增厚。各药物治疗组小鼠视网膜病理改变较 db/db

组减轻,视网膜内各层排列规则,组织水肿明显减轻,神经节细胞数、内外核层细胞数相对增多,毛

细血管扩张减轻,外丛状层血管扩张数量有所减少。见图 1,表 2。

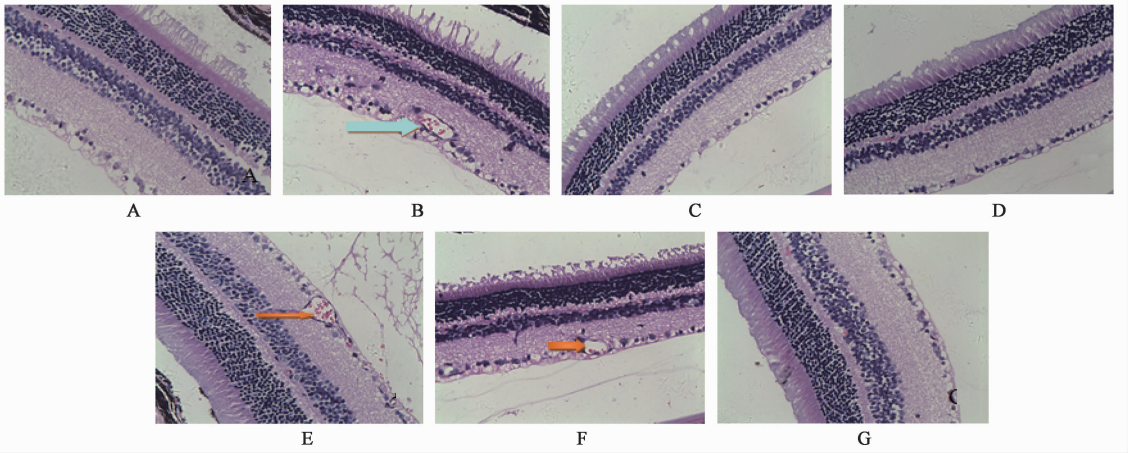


图 1 小檗皮对 db/db 糖尿病小鼠视网膜病理形态的影响 (HE, ×200)  
A. db/m 组; B. db/db 组; C. 羟苯磺酸钙 0.23 g·kg<sup>-1</sup> 组; D. 小檗皮 1.50 g·kg<sup>-1</sup> 组; E. 小檗皮 0.75 g·kg<sup>-1</sup> 组; F. 小檗皮 0.38 g·kg<sup>-1</sup> 组; G. 小檗碱 0.135 g·kg<sup>-1</sup> 组 (图 2 同)

Fig. 1 Effect of water extract from cortex of *Berberic dictyophylla* (BDCE) on retinal morphology of db/db mice (HE, ×200)

表 2 小檗皮对 db/db 糖尿病小鼠视网膜组织病变程度的影响 (x̄ ± s, n = 8)

Table 2 Effect of BDCE on damage of retinal morphology in db/db mice (x̄ ± s, n = 8)

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	病变程度分级/只				病理评分 /分
		-	+	++	+++	
db/m	-	8	0	0	0	0
db/db	-	0	1	6	1	2.00 ± 0.53
羟苯磺酸钙	0.23	0	6	2	0	1.25 ± 0.46 <sup>2)</sup>
小檗碱	0.135	0	5	3	0	1.38 ± 0.52 <sup>1)</sup>
小檗皮	1.50	0	6	2	0	1.25 ± 0.46 <sup>2)</sup>
	0.75	0	4	4	0	1.50 ± 0.53
	0.38	0	4	4	0	1.50 ± 0.53

3.4 对视网膜血管消化铺片形态的影响 与 db/m 组相比, db/db 组视网膜中 E/P 明显升高 ( $P < 0.05$ ); 与 db/db 组相比, 小檗皮高剂量组视网膜中 E/P 明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。db/m 组视网膜毛细血管网排列规则、管径粗细均匀一致。db/db 组视网膜毛细血管排列紊乱、扭曲集结, 内皮细胞增生, 周细胞减少。羟苯磺酸钙组, 小檗皮中、低剂量组, 小檗碱组病理程度改善; 小檗皮高剂量组视网膜毛细血管排列较规则, 病理程度减轻。见图 2。

#### 4 讨论

基因突变自然发病型 db/db 糖尿病小鼠, 表现类似人类的 2 型糖尿病<sup>[16]</sup>, 可以作为人类糖尿病视网膜病变的动物模型。小檗皮能改善 db/db 糖尿病

表 3 小檗皮对 db/db 糖尿病小鼠视网膜组织内皮细胞/周细胞 (E/P) 的影响 (x̄ ± s, n = 8)

Table 3 Effect of BDCE on E/P value of retinal in db/db mice (x̄ ± s, n = 8)

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	E/P
db/m	-	2.05 ± 0.17 <sup>1)</sup>
db/db	-	3.01 ± 0.34
羟苯磺酸钙	0.23	2.37 ± 0.36
小檗碱	0.135	2.41 ± 0.30
小檗皮	1.50	2.31 ± 0.31 <sup>1)</sup>
	0.75	2.58 ± 0.29
	0.38	3.07 ± 0.45

小鼠的一般生存状态, 对高血糖有明显的降低作用, 能改善视网膜毛细血管病理状态, 对 DR 具有明显的保护作用。早期 DR 的病理改变是视网膜毛细血管周细胞选择性丧失, 表现为 E/P 升高<sup>[17-18]</sup>。本研究观察到 DR 模型 db/db 组 E/P 显著增加, 小檗皮高剂量组 E/P 显著减少, 小檗皮中、低剂量组 E/P 较 db/db 组有明显下降趋势, 其机制尚待深入探讨。视网膜微循环障碍是导致 DR 的重要原因, 长期的高血糖状态极易造成视网膜毛细血管密度增加且分布不均匀<sup>[18-19]</sup>。本研究观察到 db/m 组视网膜毛细血管网排列规则、管径粗细均匀一致, db/db 组视网膜毛细血管排列紊乱、扭曲集结, 小檗皮高剂量组视网膜毛细血管排列较规则, 病理程度减轻, 说明小檗皮在一定程度上可减轻 DR 模型小鼠视网膜组织

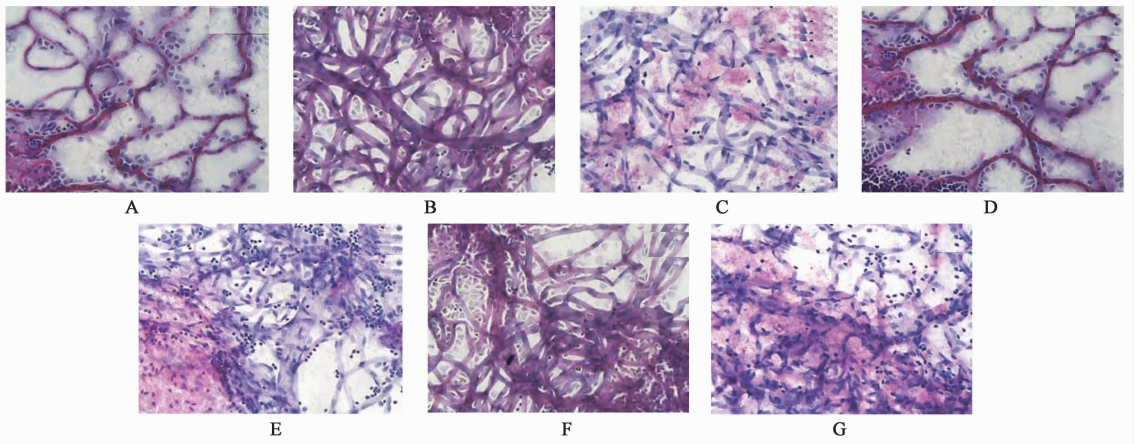


图 2 小檗皮对 db/db 糖尿病小鼠视网膜血管的影响(PAS, ×400)

Fig. 2 Effect of BDCE on retinal blood vessel digestion in db/db mice (PAS, ×400)

损伤。

总之,在藏医药基础理论指导下,小檗皮是治疗“京尼萨库”病的临床要药,具有清旧热、解毒等功效,临床可用于治疗“京尼萨库”眼病即糖尿病性视网膜病变。

[参考文献]

[1] 江双红,邢怡桥,喻长泰,等. 糖尿病视网膜病变黄斑区视网膜厚度变化的研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2003, 21(2): 93-96.

[2] 江国荣. 血管内皮生长因子与糖尿病视网膜病[J]. 长春中医学院学报, 2002, 18(3): 61-62.

[3] 刘堃,许迅. 糖尿病性视网膜病变眼科治疗的新进展[J]. 上海医学, 2009, 32(5): 369-371.

[4] 吕瀛娟,颜华. 糖尿病视网膜病变发病机制相关因子的研究进展[J]. 眼科研究, 2008, 26(2): 153-156.

[5] 第司·桑结嘉措. 蓝琉璃[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2012: 381-382.

[6] 洗云芳,冯小成. 糖尿病患者治疗前后眼屈光率改变 56 例观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(8): 535-536.

[7] 宇妥·元丹贡布. 四部医典[M]. 北京:人民卫生出版社, 1983: 26, 62.

[8] 拉巴次仁,叶凡,范刚,等. 藏药小檗皮防治糖尿病视网膜病变的研究思路探讨[J]. 中外医疗, 2014, 33(13): 192-194.

[9] 郑晓峰,王勤. 不同部位不同采收季节甘肃小檗属植物中生物碱类含量的比较[J]. 兰州大学学报, 2009, 35(1): 71-75.

[10] 岳丽珺,张燕,向丽,等. 藏药吉尔巴对糖尿病性视网膜病变的影响及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 149-153.

[11] 西藏,青海,四川,甘肃,云南,新疆卫生局. 藏药标准[M]. 西宁:青海人民出版社, 1979: 10-11.

[12] 吴秦西,王友利,赖先荣,等. 均匀设计法优化藏药小檗皮的煎煮法提取工艺[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1637-1638.

[13] 张燕. 藏药小檗皮防治糖尿病视网膜病变药效及机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2013: 7.

[14] 周伟,颜华,靳春杰,等. 三七预防糖尿病大鼠视网膜微血管病变的实验研究[J]. 眼科新进展, 2013, 33(10): 914-917.

[15] 潘琳,周水平,郭艳茹,等. 糖尿病视网膜微血管形态学改变的实验研究[J]. 中华眼科杂志, 2004, 40(6): 416-418.

[16] 李才锐,姜德咏. 糖尿病视网膜病变动物模型[J]. 国外医学:眼科学分册, 2005, 29(1): 44-48.

[17] 刘谊,张军军,罗成仁. 醛糖还原酶抑制剂和肌醇对糖尿病视网膜毛细血管周细胞的保护作用[J]. 眼科研究, 2004, 22(1): 48-50.

[18] 姚青,韩静,余俊达,等. 活血解毒方对糖尿病大鼠视网膜病变的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3): 362-366.

[19] 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): 30-33.

[责任编辑 聂淑琴]