

# 柿叶黄酮对 KKAY 小鼠视网膜病变 CTGF, VEGF, HIF-1 $\alpha$ 的影响

邓振德<sup>1</sup>, 黄勇志<sup>1</sup>, 潘丽莎<sup>1</sup>, 颜鲁宁<sup>1</sup>, 余啸<sup>1</sup>, 李丽<sup>1</sup>, 郑妮<sup>2\*</sup>

(1. 中国人民解放军第303医院, 南宁 530021; 2. 深圳大学, 广东深圳 518000)

**[摘要]** 目的: 观察柿叶黄酮对 KKAY 小鼠糖尿病视网膜病变(DR) 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF), 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 以及低氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 的影响及其保护机制。方法: 取 30 只 8 周龄 C57BL/6J 小鼠作为正常组, 另取 150 只 8 周龄雄性 KKAY 小鼠随机分为 KKAY 模型组、柿叶黄酮高、中、低剂量组、羟苯磺酸钙组, 每组各 30 只小鼠。柿叶黄酮高、中、低剂量组分别给予柿叶黄酮(50, 100, 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) ig, 羟苯磺酸钙组给予羟苯磺酸钙 230 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> ig, KKAY 模型组及正常组给予等量生理盐水灌胃, 共 16 周。检测血糖(FBG), 糖化血红蛋白(GHb), 血液流变学指标; 酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测法检测视网膜内 CTGF, VEGF, 蛋白质免疫印迹(Western blot)法检测 HIF-1 $\alpha$  的表达。苏木素-伊红(HE)染色观察视网膜组织损伤情况, TUNEL 检测视网膜细胞凋亡程度。结果: 与正常组小鼠比较, KKAY 模型组小鼠的血糖显著升高, GHb 的水平显著降低( $P < 0.01$ ), 视网膜 CTGF, VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  的表达显著增加( $P < 0.01$ ), 视网膜组织结构损伤严重。经过 16 周给药, 与 KKAY 模型组比较, 柿叶黄酮中、高剂量组小鼠的血糖显著降低( $P < 0.01$ ), GHb 的水平显著提高( $P < 0.01$ ), 视网膜 CTGF, VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  的表达及明显减少( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 视网膜组织损伤情况改善明显。结论: 柿叶黄酮对 KKAY 小鼠 DR 具有保护作用, 其机制可能与调节视网膜内 CTGF, VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  的表达有关。

**[关键词]** 柿叶黄酮; 糖尿病视网膜病变; 结缔组织生长因子; 血管内皮生长因子; 低氧诱导因子 1 $\alpha$

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)02-0115-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017020115

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160920.0927.038.html>

**[网络出版时间]** 2016-09-20 9:27

## Effect of Flavonoid from *Diospyros kaki* Leaf on Expressions of CTGF, VEGF, HIF-1 $\alpha$ in Retina of KKAY Mice

DENG Zhen-de<sup>1</sup>, HUANG Yong-zhi<sup>1</sup>, PAN Li-sha<sup>1</sup>, YAN Lu-ning<sup>1</sup>, SHE Xiao<sup>1</sup>, LI Li<sup>1</sup>, ZHENG Ni<sup>2\*</sup>

(1. No. 303 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Nanning 530021, China;

2. Shenzhen University, Shenzhen 518000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the protection effects of flavonoid from *Diospyros kaki* leaf (FDL) on expressions of connective tissue growth factor (CTGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in the diabetic retinopathy (DR) of KKAY mice. **Method:** Take 30 C57BL/6J mice as normal control group, one hundred and fifty male KKAY rats were randomly divided into five groups: KKAY model group, FDL high-dose group, FDL medium-dose group, FDL low-dose group and Calcium Dobesilate group consist of 30 mice per group, high-, medium-, low-dose groups were administrated with 200, 100, 50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> dose of FDL, Calcium Dobesilate group was given 230 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> Calcium Dobesilate, normal control group and KKAY model group received equal volume of saline. After 16 weeks, fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (GHb), the whole blood viscosity and plasma viscosity were detected. The

**[收稿日期]** 20151205(011)

**[基金项目]** 广西省代谢性疾病研究重点实验室开放基金课题(2012-181h-02)

**[第一作者]** 邓振德, 硕士, 主治医师, 从事眼科疾病的防治研究, Tel: 15977732141, E-mail: dengzhende303@163.com

**[通讯作者]** \* 郑妮, 博士, 从事糖尿病及其并发症方面研究, Tel: 15659775561, E-mail: 1125526381@qq.com

expressions of CTGF, VEGF were examined by ELISA, HIF-1 $\alpha$  were detected by Western blot and located by immunohistochemistry. Etinal apoptosis was detected by TUNEL staining. **Result:** Compared to normal control group, the FBG increased markedly, the GHb reduced obviously, the expression of CTGF, VEGF, HIF-1 $\alpha$  and TUNEL-positive nuclei number in the DR were significantly higher increased obviously in the KKAY model group ( $P < 0.01$ ). Compared to the KKAY model group the GHb was markedly increased ( $P < 0.01$ ), the expression of CTGF, VEGF, HIF-1 $\alpha$  and TUNEL-positive nuclei number in the FDL high-dose and medium-dose group reduced obviously ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The FDL can significantly repair DR and its mechanism may be actualized by regulationg CTGF, VEGF, HIF-1 $\alpha$  in retinopathy.

**[Key words]** flavonoid from *Diospyros kaki* leaf; diabetic retinopathy; connective tissue growth factor; vascular endothelial growth factor; hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最严重的微血管并发症之一<sup>[1]</sup>,研究表明,影响血管功能的多种细胞因子,如结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF),血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),以及低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )在 DR 时均有明显提高,并随病情进展增高,影响 DR 的发生发展,是近年来研究糖尿病视网膜病变机制的热点<sup>[2]</sup>。视网膜血糖在高糖刺激下发生缺血、缺氧、血管代偿性增生,细胞受损等改变,最终导致 DR 患者视力障碍<sup>[3]</sup>。研究表明 CTGF, VEGF, HIF-1 $\alpha$  对于 DR 眼底血管增生,细胞凋亡有重要作用,影响着 DR 的发生发展及预后,抑制其表达,可以减少 DR 新生血管的形成,延缓 DR 的进程<sup>[4,5]</sup>。柿叶黄酮是从柿叶中提取的有效活性成分之一,具有良好的降血糖作用<sup>[6]</sup>,但目前尚未见其对于治疗 DR 方面的报道,本研究以自发型 2 型糖尿病 KKAY 小鼠为模型,观察柿叶黄酮对 DR, CTGF, VEGF, HIF-1 $\alpha$  及细胞凋亡的作用机制及对 DR 的保护作用,为推动柿叶黄酮的临床应用提供科学依据。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级 KKAY 小鼠,合格证号 SCXK(京)2009-0004, 150 只, C57BL6/J 小鼠,合格证号 SCXK(京)2009-0007, 30 只, 雄性, 7 周龄, 体重(21.88  $\pm$  2.31) g, 购于中国医学科学院动物研究所。KKAY 小鼠以高脂饲料饲养, C57BL6/J 小鼠以普通饲料喂养。

**1.2 药物及试剂** 柿叶购于广西南宁市药材批发市场, 经广西中医药研究所王瑛教授鉴定为柿科植物 *Diospyros kaki* 的干燥叶, 将柿叶以 6 倍量 75% 乙醇提取 2 h 后乙酸乙酯萃取出粗黄酮; 之后以聚酰胺吸附, 再以不同体积分数乙醇, 丙酮洗脱, 分离出柿叶黄酮, 纯度为 78%<sup>[7]</sup>。ig 前以生理盐水配成需要浓度, 羟苯磺酸钙(贵州天安药业股份有限公

司, 批号 1307021); 兔抗鼠 CTGF 抗体、兔抗鼠 VEGF 抗体及兔抗鼠 HIF-1 $\alpha$  抗体(美国 Santa Cruz 公司, 批号分别为 E13J021, E13J017, E13J011); CTGF, VEGF, HIF-1 $\alpha$  酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(美国 St. Louis 公司, 批号分别为 20130317, 20130309, 20130415)。

**1.3 仪器** H850 型荧光分光光度计(日本 Hitachi 公司), BH-2 型光学显微镜(日本 Olympus 公司), Centrifuge 5810R 型低温高速离心机(德国 Eppendorf 公司), 罗氏卓越型血糖仪(德国 ACCU-CHEK Performa 公司), 7100 型全自动生化分析仪(日本日立公司), LBY-N6 Compact 型血液流变学测定仪(北京普利生仪器有限公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组** 所有小鼠适应性喂养 1 周后开始实验, 测量血糖, 取随机血糖(FBG)  $> 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 150 只 KKAY 小鼠随机分为 KKAY 模型组, 柿叶黄酮高、中、低剂量组, 羟苯磺酸钙组, 每组各 30 只。

**2.2 给药** 柿叶黄酮高、中、低剂量组分别给予柿叶黄酮 200, 100, 50  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  ig 给予相应剂量药物生理盐水、柿叶黄酮、羟苯磺酸钙 ig。同周龄 C57BL6/J 小鼠 30 只作为正常组, 每日给予等量生理盐水 ig, 所有小鼠给药 16 周。

**2.3 标本采集** 实验结束各组动物禁食不禁水 12 h 后, 10 只小鼠剪尾取血, 血糖仪测定各组小鼠的 FBG。拔眼球取血, 使用全自动生化分析仪检测全血糖化血红蛋白(GHb); 每组取 10 只小鼠拔眼球取血约 0.8 mL, 加肝素钠(100  $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 80  $\mu\text{L}$  抗凝, 检测全血黏度。另取 10 只小鼠拔眼球取血, 肝素钠抗凝, 以 3 500  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  低温离心 30 min, 取上层血浆检测其血浆黏度。眼球沿巩膜边缘切开, 外翻, 于显微镜下小心分离视网膜, 部分视网膜组织用于 ELISA 法检测 CTGF, VEGF, 蛋白质免疫印迹法检测

HIF-1 $\alpha$ ,部分组织经过甲醛溶液固定,脱水,石蜡包埋等步骤制成组织石蜡片,用于 TUNEL 法检测小鼠视网膜细胞凋亡程度及苏木素-伊红(HE)染色检测小鼠视网膜组织病理学改变。

**2.4 血液指标检测** 应用全自动生化分析仪检测 FBG, GHb, 全血黏度及血浆黏度。

**2.5 CTGF, VEGF 在小鼠视网膜内表达情况** 视网膜组织制成组织匀浆,按照 ELISA 试剂盒说明,使用酶标仪检测各样本的吸光度 A,计算 CTGF, VEGF, HIF-1 $\alpha$  的各组小鼠视网膜内的浓度。

**2.6 蛋白质免疫印迹法检测视网膜 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达情况** 视网膜组织加入 PIPA 裂解液,取蛋白样品,BCA 法测定浓度,同时上样 Marker 取出 PVDF 膜,脱脂牛奶中室温封闭 1 h,加入一抗(HIF-1 1:200 稀释),4 $^{\circ}$ C 杂交过夜。将膜转移到辣根过氧化物酶标记的抗体中(1:1 000 稀释),室温杂交 1 h,将膜置于化学发光液中,曝光、显影及定影,之后进行图像分析。

**2.7 小鼠视网膜组织病理学检测** 视网膜组织石蜡片脱蜡 HE 染色,脱水,二甲苯透明,中性树胶封片在光镜下观察各组小鼠视网膜组织病理学改变情况。

**2.8 小鼠视网膜细胞凋亡程度检测** 视网膜石蜡切片脱蜡,蛋白裂解,含量测定,变性 100 $^{\circ}$ C,5 min,经 100 V,SDS-PAGE 电泳分离后,260 mA 电转移到 PVDF 膜 TBST 缓冲液漂洗。37 $^{\circ}$ C 封闭 1 h,漂洗,兔抗 TLR7 多克隆抗体 4 $^{\circ}$ C 过夜,漂洗,以辣根过氧化物酶标记二抗,37 $^{\circ}$ C,90 min,漂洗。ECL 显色试剂显色,电镜下观察各组小鼠视网膜细胞凋亡程度。

**2.9 统计学分析** 采用 SPSS 16.0 统计软件分析,统计数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,多样本组间比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对糖尿病小鼠一般情况影响观察** 实验结束时,正常组小鼠一般情况好,摄食饮水好,毛发顺滑,活动好,精神状况好,体重正常,无死亡;KKAy 模型组小鼠与正常组比较,精神状况差,毛晦暗,精神萎靡,活动减少,摄食饮水量较正常组小鼠明显增多,体重明显增加,出现 2 只小鼠死亡。羟苯磺酸钙组及柿叶黄酮低剂量组的小鼠精神状况较差,一般情况与 KKAy 模型组类似,羟苯磺酸钙组出现 2 只小鼠死亡,柿叶黄酮低剂量组出现 1 只小鼠死亡;柿叶黄酮中、高剂量组的小鼠与正常组小鼠比较,较摄食

饮水量多,体重稍有增加,但精神状况好,未出现小鼠死亡。

**3.2 对糖尿病小鼠血糖及糖化血红蛋白的影响** 实验结束时,与正常组小鼠比较,KKAy 模型组小鼠的 FBG 明显增高,GHb 显著降低( $P < 0.01$ );与 KKAy 模型组小鼠比较,柿叶黄酮中、高剂量组小鼠的血糖明显降低,糖化血红蛋白的水平显著升高( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 柿叶黄酮对糖尿病小鼠 FBG 及 GHb 的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  
Table 1 Effect of flavonoid from *Diospyros kaki* leaf (FDL) on level of FBG and GHb in daibetic mice( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	FBG/mol·L <sup>-1</sup>	GHb/%
正常	-	5.30 ± 0.14	3.13 ± 0.26
模型	-	29.88 ± 1.67 <sup>2)</sup>	15.13 ± 0.45 <sup>2)</sup>
柿叶黄酮	200	11.13 ± 1.15 <sup>4)</sup>	5.13 ± 0.15 <sup>4)</sup>
	100	19.18 ± 1.07 <sup>4)</sup>	7.18 ± 0.21 <sup>4)</sup>
	50	26.69 ± 2.15	14.96 ± 0.88
羟苯磺酸钙	230	28.83 ± 1.64	14.15 ± 0.66

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与 KKAy 模型组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

**3.3 对糖尿病小鼠血液流变学指标的影响** 与正常组小鼠比较,KKAy 模型组小鼠的全血黏度,血浆黏度显著增高( $P < 0.01$ );与 KKAy 模型组小鼠比较,柿叶黄酮中、高剂量组小鼠的全血黏度及血浆黏度明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 柿叶黄酮对糖尿病小鼠血液流变学指标的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  
Table 2 Effect of FDL on level of hemorheology in daibetic mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ ) mPa·s

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	全血黏度	血浆黏度
正常	-	5.71 ± 0.12	1.15 ± 0.13
模型	-	7.18 ± 0.33 <sup>2)</sup>	3.28 ± 0.16 <sup>2)</sup>
柿叶黄酮	200	5.91 ± 0.18 <sup>4)</sup>	1.28 ± 0.11 <sup>4)</sup>
	100	6.32 ± 0.11 <sup>3)</sup>	2.15 ± 0.21 <sup>4)</sup>
	50	7.01 ± 0.25	3.01 ± 0.21
羟苯磺酸钙	230	6.94 ± 0.14	3.15 ± 0.17

**3.4 对糖尿病小鼠视网膜 CTGF, VEGF 含量的影响** 与正常组小鼠比较,KKAy 模型组小鼠的 CTGF, VEGF 含量明显增加( $P < 0.01$ );与 KKAy 模型组小鼠比较,柿叶黄酮中、高剂量组小鼠的 CTGF, VEGF 含量明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 3。

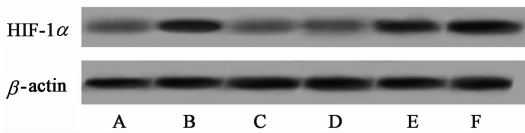
表 3 柿叶黄酮对糖尿病小鼠视网膜 CTGF, VEGF 表达水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Effect of FDL on level of CTGF, VEGF in retinal of daibetic mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	CTGF	VEGF
正常	-	217.88 ± 19.64	112.49 ± 21.35
模型	-	632.19 ± 22.57 <sup>2)</sup>	443.12 ± 42.89 <sup>2)</sup>
柿叶黄酮	200	254.79 ± 35.78 <sup>4)</sup>	175.13 ± 17.84 <sup>4)</sup>
	100	467.89 ± 41.79 <sup>4)</sup>	333.78 ± 25.36 <sup>3)</sup>
	50	618.99 ± 37.12	451.21 ± 27.18
羟苯磺酸钙	230	515.49 ± 21.33 <sup>4)</sup>	310.81 ± 27.84 <sup>3)</sup>

### 3.5 对糖尿病小鼠视网膜 HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达的影响

与正常组小鼠比较, KKAY 模型组小鼠的 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达显著增加 ( $P < 0.01$ ); 与 KKAY 模型组小鼠比较, 柿叶黄酮中、高剂量组小鼠的 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达显著降低 ( $P < 0.01$ )。见图 1 和表 4。



A. 正常组; B. KKAY 模型组; C. 柿叶黄酮 200 mg·kg<sup>-1</sup> 组; D. 柿叶黄酮 100 mg·kg<sup>-1</sup> 组; E. 柿叶黄酮 50 mg·kg<sup>-1</sup> 组; F. 羟苯磺酸钙 230 mg·kg<sup>-1</sup> 组 (图 2, 3 同)

图 1 糖尿病小鼠视网膜 HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达

Fig. 1 Expression of HIF-1 $\alpha$  protein in retinal of daibetic mice

表 4 柿叶黄酮对糖尿病小鼠视网膜 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 4 Effect of FDL on level of HIF-1 $\alpha$  protein in retinal of daibetic mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	HIF-1 $\alpha$
正常	-	0.21 ± 0.04
模型	-	1.47 ± 0.05 <sup>2)</sup>
柿叶黄酮	200	0.28 ± 0.01 <sup>4)</sup>
	100	0.79 ± 0.03 <sup>4)</sup>
	50	1.37 ± 0.07
羟苯磺酸钙	230	1.39 ± 0.04

### 3.6 对糖尿病小鼠视网膜组织病理学改变的影响

与正常组小鼠比较, KKAY 模型组小鼠的视网膜各层细胞排列紊乱, 结构不清晰, 外核层细胞部分脱落, 神经节细胞层细胞排列紊乱, 血管内皮细胞突出于内界膜。与 KKAY 模型组小鼠比较, 柿叶黄酮中、高剂量组小鼠的视网膜各层细胞排列较规则, 组织水肿明显减轻, 内、外核层细胞明显增多。柿叶黄酮低剂量组与羟苯磺酸钙组小鼠的视网膜组织病理

学改变与 KKAY 模型组比较差异不显著。见图 2。

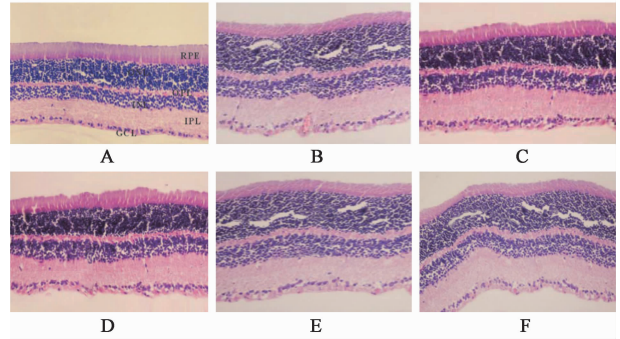


图 2 柿叶黄酮对糖尿病小鼠视网膜组织病理学改变的影响 (HE,  $\times 20$ )

Fig. 2 Effect of FDL on pathological changes of retinal in daibetic mice stained medthead (HE,  $\times 20$ )

### 3.7 对糖尿病小鼠视网膜细胞凋亡的影响

与正常组小鼠比较, KKAY 模型组小鼠及柿叶黄酮低剂量组小鼠的视网膜细胞出现大量的凋亡, 柿叶黄酮中、高剂量组与羟苯磺酸钙组小鼠的视网膜细胞的凋亡数较 KKAY 模型组有明显减少, 尤其是柿叶黄酮高剂量组较其他各治疗组, 细胞凋亡的减少更为显著。见图 3。

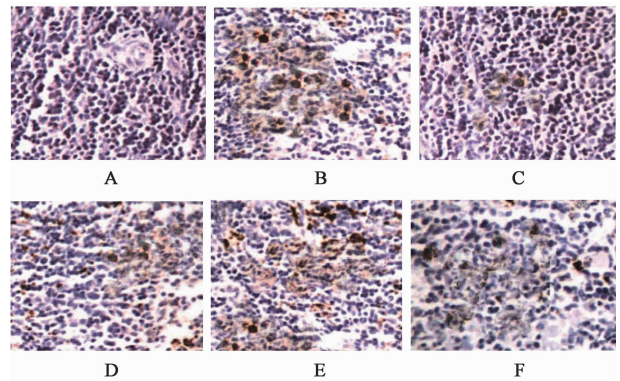


图 3 柿叶黄酮对糖尿病小鼠视网膜细胞凋亡的影响 (TUNEL,  $\times 100$ )

Fig. 3 Effect of FDL on retinal cell apoptosis in daibetic mice (TUNEL,  $\times 100$ )

## 4 讨论

DR 是导致糖尿病患者失明的主要与原因, 高血糖导致的视网膜血管功能障碍及组织缺氧是其主要发病机制之一。

CTGF 是一种具有多功能的多肽, 被认为是最具特异性的一种促纤维化细胞因子, 与促进血管纤维化增生有关, 近年来, CTGF 与 DR 的关系逐渐受到关注。研究表明 DR 患者 CTGF 的表达显著高于非糖尿病患者, 糖尿病大鼠 DR 模型视网膜中 CTGF 的表达也有明显提高, CTGF 的升高与 DR 血管增生

程度成正比<sup>[8]</sup>。减少 CTGF 的表达可能抑制新生血管的形成。VEGF 是一种血管生成的刺激因子,可以刺激血管内皮细胞的增殖,对眼部的血管生成起重要的调节作用,VEGF 能够特异性作用于内皮细胞,刺激内皮细胞胶原蛋白分泌及细胞增殖<sup>[9]</sup>。HIF-1 $\alpha$  是在缺氧状态下产生的一种调节因子,对缺氧状态下视网膜形成血管的形成起着关键作用,是缺氧信息传导通路中的重要因子。研究表明,DR 患者在视网膜中 VEGF 与 HIF-1 $\alpha$  的表达均有显著提高,体外研究还发现,在缺氧条件下,当 HIF-1 $\alpha$  的表达受到抑制,VEGF 的表达也显著降低<sup>[10]</sup>。

柿叶中含有酚类、黄酮类、多糖类、香豆素类、有机酸等多种成分,现代药理学研究显示,柿叶具有良好的抗氧化,降血糖,降血脂等作用<sup>[11]</sup>。柿叶黄酮作为其中提取的有效成分之一,具有良好的降血糖作用。本研究结果显示柿叶黄酮可以显著降低 KKAY 小鼠的血糖,提高糖化血红蛋白,降低视网膜 CTGF,VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  的表达,减少视网膜细胞的凋亡,从而对 KKAY 小鼠的 DR 达到良好的治疗效果。

[参考文献]

[1] Mandal L K, Choudhuri S, Dutta D, et al. Oxidative stress-associated neuroretinal dysfunction and nitrosative stress in diabetic retinopathy [J]. Can J Diabetes, 2013, 37(6):401-407.  
[2] SHEN Q, WU J Z, WONG J C. Potential drug interventions for diabetic retinopathy [J]. Drug Discov Today, 2013, 18(23/24):1334-1341.

[3] 贾璐瑶,董志军,张铁民. 内质网应激与糖尿病视网膜膜病变[J]. 中国实用眼科杂志,2015,33(5):449.  
[4] 戎慧丰. 增生型糖尿病视网膜病变纤维化相关因子的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2011,29(5):473-476.  
[5] 朱惠明,江玉,李玲,等. 丹红化瘀口服液治疗单纯型糖尿病视网膜病变[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(17):320-323.  
[6] 胡忠泽,杨久峰,谭志静. 柿叶黄酮对糖尿病小鼠降血糖作用及机制探讨[J]. 营养学报, 2006,28(6):540-541.  
[7] 张胜海,王英姿,段飞鹏,等. 柿叶中黄酮类成分的化学研究[J]. 天津中医药,2014,31(8):501-503.  
[8] SONG J J, Aswad R, Kanaan R A, et al. Connective tissue growth factor (CTGF) acts as a downstream mediator of TGF-beta 1 to induce mesenchymal cell condensation [J]. Cell Physical, 2007, 210(2):398-410.  
[9] Adamis A P, Shim D T, Tolenfion M J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate [J]. Ophthalmology, 1996,114(1):66-73.  
[10] Bhisithd R B, Rmm D T, Shenwood J, et al. HIF-1-mediated induction of VEGF in RPE cells: upregulation by constitutively active HIF-1 and inhibition by RNA interference [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(13):452-457.  
[11] 周鑫堂,王丽莉,韩璐,等. 柿叶化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药,2014,45(21):3195-3203.

[责任编辑 周冰冰]