

中药单体调控PI3K/Akt信号通路干预 糖尿病视网膜病变的研究进展

贾慧雨¹, 冯志海^{2*}, 冯文帅³, 周鸿儒², 程瑞¹, 闫丰喆⁴, 王淑倩¹

(1. 河南中医药大学, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000;

3. 天津中医药大学, 天津 301617; 4. 甘肃中医药大学, 兰州 730101)

[摘要] 糖尿病视网膜病变(DR)是威胁成人视力健康的重要原因,西医抗血管内皮生长因子、激光光凝术等治法疗效确切,但面临眼内感染、视野损伤等诸多不良反应,中医药疗法安全有效,可与西医互为补充。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路参与调节糖代谢、细胞增殖、细胞转录及凋亡等过程,与DR的发生与发展关系密切。大量研究表明,中药单体通过调控PI3K/Akt通路,可从抑制氧化应激、减轻炎症反应等多方面参与维持血-视网膜屏障完整性、抑制视网膜新生血管生成及神经变性,从而延缓DR进程。因此,文章就PI3K/Akt通路及其与DR的关系,以及基于PI3K/Akt通路干预DR的中药单体进行综述,以期对DR的中西医结合防治提供一定思路。

[关键词] 糖尿病视网膜病变; 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路; 中药单体; 血-视网膜屏障; 新生血管生成; 神经变性; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)12-0265-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222002

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20221102.1021.003.html>

[网络出版日期] 2022-11-03 08:29:29

Traditional Chinese Medicine Monomers in Treatment of Diabetic Retinopathy by Regulating PI3K/Akt Signaling Pathway: A Review

JIA Huiyu¹, FENG Zhihai^{2*}, FENG Wenshuai³, ZHOU Hongru², CHENG Rui¹,
YAN Fengzhe⁴, WANG Shuqian¹

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

4. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730101, China)

[Abstract] Diabetes retinopathy (DR) is an important cause that threatens the visual health of adults. There are some treatment methods of western medicine with definite efficacy, such as anti-vascular endothelial growth factor and laser photocoagulation, but they have many adverse reactions such as intraocular infection and visual field damage. Traditional Chinese medicine (TCM) therapies are safe and effective, which can complement western medicine. Phosphatidylinositol3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway regulates a range of processes including glucose metabolism, cell proliferation, and cell transcription and apoptosis, which is closely related to the occurrence and development of DR. Numerous studies have shown that TCM monomers can participate in maintaining the integrity of blood-retinal barrier and inhibiting retinal

[收稿日期] 2022-08-11

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZY2001);河南省首批青苗人才培养项目[豫中医科教(2018)16号]

[第一作者] 贾慧雨,在读硕士,从事中医药防治内分泌疾病研究,E-mail:j15225125367@163.com

[通信作者] *冯志海,主任医师,硕士生导师,从事中医药防治内分泌疾病研究,E-mail:13607649136@163.com

neovascularization and neurodegeneration in many aspects such as inhibiting oxidative stress and alleviating inflammatory reaction by regulating the PI3K/Akt pathway, so as to delay the progress of DR. Therefore, this study reviewed PI3K/Akt pathway and its relationship with DR, as well as the TCM monomers in interfering with DR based on PI3K/Akt pathway to provide some ideas for the prevention and treatment of DR in integrated TCM and western medicine.

[Keywords] diabetic retinopathy; phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway; traditional Chinese medicine (TCM) monomers; blood-retinal barrier; neovascularization; neurodegeneration; research progress

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病最严重的慢性并发症之一,是导致成人视力丧失的主要原因,其主要特征为血-视网膜屏障(BRB)破坏、视网膜新生血管生成及神经变性^[1]。据统计,全球有1.03亿成年人罹患DR,糖尿病病程10年以上的患者中DR发病率达60%^[2]。贯穿整个DR病程的血糖、血压、血脂综合管理虽能延缓病情进展,但对于严重威胁视力的增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)其能力明显不足。抗血管内皮生长因子(VEGF)、激光光凝术和玻璃体切割术仍为DR的主要治疗策略,但抗VEGF药物频繁的腔内注射不仅增加眼内感染风险,也给患者带来沉重的经济负担;手术伴随的不适感及术后视网膜瘢痕等不良反应使手术疗法的临床应用受到限制^[3-4]。因此,如何寻求更加积极有效的治疗方式成为亟待解决的问题。

随着分子生物学研究的深入,磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路因广泛参与细胞内信号转导而成为研究热点。多项研究发现,PI3K/Akt信号通路可在维持BRB完整性、抑制视网膜新生血管生成和视网膜神经变性等多个方面发挥作用,与DR病理机制密切相关^[5-7]。中医药安全低毒、多靶点、多途径的特点,在DR防治中具有显著优势,针对中药单体的研究更是受到关注。因此,本文着眼于PI3K/Akt信号通路,以现代医学微观视角剖析中药单体防治DR的研究现状,以期对DR的中西医结合防治提供一定依据。

1 PI3K/Akt信号通路介绍

人类细胞表达3种类型的PI3K,即PI3K I、PI3K II、PI3K III,其中PI3K I因作用多样而被深入研究。PI3K I是由催化亚基p110和调节亚基p85构成的二聚体复合物,基础条件下,p110与p85结合的酶活性被抑制,当细胞受到VEGF、生长因子、胰岛素等信号刺激时抑制解除,p110促进4,5-双磷酸磷脂酰肌醇(PIP₂)磷酸化生成3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP₃),3,4,5-PIP₃充当第二信使将效应

子募集到特定的质膜或内膜位置,启动对下游信号的调控^[8]。Akt是PI3K通路下游的中心效应子,作为一种丝氨酸/苏氨酸激酶,Akt共有3种亚型,即Akt1、Akt2、Akt3,其中Akt1在组织中广泛表达,Akt2主要在胰岛素敏感组织中表达,Akt3在大脑、心脏、睾丸和骨骼肌等组织中特异性表达。3,4,5-PIP₃将Akt从细胞质募集到细胞膜后,在磷酸肌醇依赖性蛋白激酶(PDK)1和PDK2的作用下,Akt发生构象改变和双磷酸化,进而与底物产生细胞反应,在调节葡萄糖代谢、细胞增殖、转录、迁移及凋亡等过程中发挥关键效应^[9]。

2 PI3K/Akt信号通路与DR的关系

2.1 PI3K/Akt信号通路与BRB完整性 BRB是选择性滤过的组织,可将其分为内屏障和外屏障。内屏障主要由视网膜毛细血管内皮细胞、周细胞、基底膜及星状胶质细胞形成,外屏障主要由视网膜色素上皮(RPE)细胞及其连接形成^[10]。BRB完整性受到破坏是DR的主要病理基础之一。高糖状态下,视网膜缺血缺氧、线粒体氧化应激活性氧(ROS)产生增多、炎症介质或促炎因子释放增加、细胞因子异常表达等一系列反应引起的内皮细胞受损、周细胞凋亡、基底膜增厚等是BRB损伤的主要机制^[11]。视网膜毛细血管内皮细胞和周细胞中PI3K/Akt通路激活后,Akt磷酸化水平升高,其下游靶基因VEGF的表达量增加,可介导内皮细胞增殖、迁移及新生血管生成过程;此外,PI3K/Akt与其另一下游靶点哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)形成的通路在ROS诱导的视网膜毛细血管周细胞凋亡的早期病变中发挥作用,可引起毛细血管通透性增加、血浆渗出,使BRB完整性遭到破坏^[12-13]。

2.2 PI3K/Akt信号通路与视网膜新生血管生成 视网膜毛细血管缺血持续性加重,在VEGF、白细胞介素(IL)-6等细胞因子的诱导下视网膜无灌注区出现病理性新生血管是DR发展为增殖期的主要病理标志。相关研究发现,PI3K/Akt可介导视网膜新

生血管生成过程,应用PI3K抑制剂可竞争性抑制PI3K亚基中的腺苷三磷酸(ATP)结合位点,从而下调PI3K、Akt及VEGF的表达,抑制新生血管生成^[14]。

2.3 PI3K/Akt信号通路与视网膜神经变性 糖尿病病程早期未出现微血管病变时可能已存在视网膜神经变性,视网膜神经变性以神经细胞凋亡及胶质细胞的反应性增生为特征^[15-16]。PI3K/Akt通路密切参与促生存和抗凋亡等细胞过程,在视网膜神经节细胞的保护与再生中发挥关键作用,研究发现,通过下调视网膜神经节细胞中微小核糖核酸(miRNA)的表达,可激活PI3K/Akt信号通路,抑制视网膜神经节细胞凋亡,延缓视网膜神经变性^[17]。

3 基于PI3K/Akt信号通路干预DR的中药单体

3.1 多糖类 多糖是由多种单糖通过糖苷键以直链或支链形式组成的天然大分子化合物,在动植物及微生物中大量存在,具有抗肿瘤、抗糖尿病、抗氧化、免疫调节等广泛的生物活性^[18-19]。黄芪多糖与枸杞多糖均属多糖类单体成分,可通过抑制RPE细胞凋亡,减轻氧化应激对视神经节细胞的损伤及抑制视网膜新生血管生成等多种机制干预DR进展^[20-22]。

糖原合成酶激酶(GSK)3 β 为PI3K/Akt信号通路的下游靶点,PI3K/Akt信号通路可对其激活或抑制产生关键性影响。PI3K/Akt通路激活后,磷酸化Akt(p-Akt)可上调GSK3 β 的磷酸化水平,进而调节下游抗凋亡蛋白的活性,发挥细胞保护作用^[23]。刘昕妍^[24]发现,黄芪多糖可促进大鼠视网膜中PI3K、Akt、GSK3 β 的表达,上调p-Akt、磷酸化GSK3 β (p-GSK3 β)水平,从而抑制视网膜神经节细胞凋亡,并且该作用随药物浓度增加而增强,由此推测,激活PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路可能是黄芪多糖发挥视网膜神经保护作用的主要机制。

自噬是维持组织稳定和代谢不可缺少的生物过程,但在氧化应激作用下,异常自噬可导致细胞过早凋亡。GAO等^[25]研究发现,枸杞多糖一方面通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路减少ROS和丙二醛(MDA)的形成,减轻氧化应激所致的细胞损伤,另一方面又可上调PI3K、mTOR的表达,促进mTOR和Akt磷酸化,激活PI3K/Akt/mTOR信号通路从而抑制过度自噬,减少RPE细胞凋亡,这也体现出中药单体成分对PI3K/Akt通路的调节存在双向性,此种双向调节作用的具体机制仍有待进一步研究。

3.2 黄酮类 黄芩素作为唇形科植物黄芩中主要的黄酮类化合物之一,具有较强的抗氧化、抗炎和抗凋亡特性。磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)是PI3K上游的负调节因子,缺氧条件下,黄芩素可上调视网膜细胞中PTEN的表达从而抑制PI3K/Akt信号通路激活,清除氧化应激过量产生的ROS和一氧化氮(NO),发挥神经保护作用并抑制视网膜细胞凋亡^[26]。

芒果苷别名莞知母宁,具有降血糖、抗过敏、抗氧化和免疫调节等生物活性,尤其在代谢性疾病中发挥积极疗效^[27]。SHI等^[28]对大鼠视网膜毛细血管内皮细胞进行实验发现,芒果苷可逆转高糖/缺氧介导的缺氧诱导因子(HIF)-1 α 和VEGF表达水平的上调,显著降低PI3K、Akt、mTOR的磷酸化水平,抑制内皮细胞迁移和血管生成,从而对DR发挥有益作用。

高车前素来源于菊科植物毛莲蒿,XIE等^[29]发现高车前素可下调PI3K、Akt的磷酸化水平,减少缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的基因及蛋白表达,从而改善缺氧诱导的细胞损伤。CHEN等^[30]运用网络药理学方法预测出PI3K/Akt信号通路是高车前素对DR产生作用的主要途径,涉及VEGF-A、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、Akt1等核心靶点,进一步以高糖处理的人视网膜内皮细胞为模型,选择PI3K/Akt信号通路中的代表性分子Akt及细胞外调节蛋白激酶(ERK)进行蛋白质分析,结果表明高车前素呈剂量依赖性抑制Akt和ERK磷酸化,并降低VEGF-A和TNF- α 水平,提示高车前素可能通过抑制PI3K/Akt/ERK信号通路干预视网膜内皮细胞异常增殖及新生血管生成。

穆勒细胞位于玻璃体-视网膜交界处,是BRB组成细胞之一,其释放的基质金属蛋白酶(MMP)-9可促进视网膜内皮细胞及周细胞凋亡,增加视网膜毛细血管通透性。MMP-9的表达受PI3K/Akt信号通路的调控^[31]。川陈皮素是柑橘类水果中主要的甲氧基黄酮类物质,具有抗血管生成、抗炎和神经保护等生物活性。MIYATA等^[32]发现川陈皮素可抑制PI3K蛋白表达,剂量依赖性地减少穆勒细胞中Akt的磷酸化和MMP-9转录,促进基质金属蛋白酶抑制剂(TIM)-1的产生,从而降低MMP-9酶活性,提示川陈皮素对视网膜的保护作用可能与抑制PI3K/Akt信号通路,调节MMP-9、TIM-1基因表达,从而减少视网膜内皮细胞及周细胞凋亡有关。

3.3 多酚类 多酚通过干预氧化应激、炎症及细胞

凋亡等过程为肿瘤、心血管疾病、糖尿病及其并发症等众多疾病带来益处^[33-34]。姜黄素是主要存在于姜黄根茎中的多酚类单体成分,具有降血糖、调血脂、抗炎等活性^[35]。RAN等^[36]发现,姜黄素具有类似PI3K抑制剂的作用,可对ROS/PI3K/Akt/mTOR信号通路的表达产生干扰,抑制高糖诱导的RPE细胞中ROS的形成,降低PI3K及Akt、mTOR磷酸化水平,减少肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6和IL-1 β 的分泌,从而减轻RPE细胞的炎症损伤和氧化应激。

红景天苷主要来源于红景天的块根,可调节血糖、血脂,具有较强的神经保护作用^[37]。PI3K/Akt信号通路的激活有助于视网膜毛细血管内皮细胞和RPE细胞的存活,并减轻视网膜神经元受损。SHI等^[38]研究证实在缺氧状态的人视网膜微血管内皮细胞中,红景天苷可通过降低miRNA-138水平从而提高PI3K、Akt、mTOR的磷酸化水平,激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,减轻视网膜毛细血管内皮细胞损伤。

RPE细胞迁移在PDR过程中扮演重要角色,CHAN等^[39]研究发现,白藜芦醇可通过抑制血小板衍生生长因子受体(PDGFR)- β 磷酸化及下游PI3K/Akt信号通路的激活减少血小板衍生生长因子(PDGF)-BB诱导的RPE细胞迁移,对维持BRB完整性和光感受器正常功能起到积极作用。

丁香酸是植物中广泛存在的酚类物质之一,在抗氧化、抗炎、抗癌等领域发挥有益作用^[40]。SONG等^[41]发现丁香酸显著增加过氧化氢诱导的视网膜神经节细胞中PI3K和Akt磷酸化水平,降低ROS和MDA含量,下调细胞凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)和胱天蛋白酶(Caspase)-3的表达,提示丁香酸可通过激活PI3K/Akt信号通路抑制过氧化氢诱导的视网膜神经节细胞凋亡。

3.4 二萜类 藏红花素主要存在于藏红花的花朵柱头和栀子的成熟果实中,具有抗氧化、抗抑郁及神经保护等作用^[42]。视网膜小胶质细胞激活是DR的早期标志^[43],YANG等^[44]发现,藏红花素通过上调PI3K、p-Akt的表达,抑制高糖和游离脂肪酸诱导的视网膜小胶质细胞过度激活,并逆转ROS和NO水平上调,降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶(COX)-2的表达及TNF-1 β 和IL-6的分泌,从而阻断氧化应激和促炎反应,并对视网膜神经节细胞产生保护作用。QI等^[45]也通过大鼠实验证实,藏红花素可通过激活PI3K/Akt信号通路抑制视网膜缺血-再灌注损伤诱导的视网膜神经节细胞的凋亡。

银杏内酯B是银杏叶中的二萜类单体成分,具有抗炎、抗血小板聚集及抗凋亡等药理作用^[46]。陈泰弘等^[47]发现银杏内酯B可上调高糖低氧诱导的视网膜内皮细胞中磷酸化PI3K(p-PI3K)、p-Akt及mTOR的表达,降低内皮细胞凋亡率及TNF- α 、细胞间黏附分子(ICAM)-1、IL-6水平,提示银杏内酯B通过活化PI3K/Akt通路抑制视网膜内皮细胞凋亡和炎症反应,从而保护内皮细胞功能。

3.5 皂苷类 人参皂苷是五加科植物人参的主要药理成分,具有降血糖、抗凋亡及神经调节等作用,根据皂苷元不同可分为不同类型,其中人参皂苷Re和人参皂苷Rg₃同属四环三萜类达玛烷型人参皂苷^[48]。研究表明,人参皂苷Re可减少高糖条件下猴视网膜内皮细胞中HIF-1 α 介导的VEGF活化,抑制细胞凋亡,而这一过程与PI3K/Akt信号通路的激活相关^[49]。人参皂苷Rg₃可显著提高PI3K、p-Akt蛋白水平及超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,抑制ROS、乳酸脱氢酶(LDH)、MDA产生,降低VEGF水平,从而抑制细胞凋亡和氧化应激,减轻高糖诱导的视网膜内皮细胞损伤^[50]。

3.6 木脂素类 牛蒡子苷主要提取自菊科植物牛蒡的干燥果实,具有抗菌、抗炎、抑制细胞增殖等活性^[51]。ZHOU等^[52]研究发现,牛蒡子苷可逆转高糖诱导的视网膜毛细血管内皮细胞中PTEN水平下降及PI3K、Akt的显著磷酸化,下调VEGF及周期蛋白依赖性激酶(CDK)2、CDK4及细胞周期蛋白D₁的表达,从而抑制视网膜毛细血管内皮细胞增殖与新生血管生成。

3.7 联苜类 毛兰素作为兰科植物石斛的活性成分之一,具有抗肿瘤、抑制增殖及抑制视网膜血管生成等多种药理作用^[53]。YU等^[54]发现,毛兰素可在视网膜内皮细胞和小胶质细胞中通过抑制ERK1/2介导的HIF-1 α 转录激活,并进一步阻断血管内皮生长因子受体(VEGFR)-2及其下游PI3K/Akt信号级联反应从而阻断高糖诱导的VEGF表达,抑制视网膜新生血管生成。

3.8 藤黄酸类 藤黄酸是从藤黄树分泌出的干燥树脂中提取的活性成分,具有抗癌、抗炎、抗氧化等药理作用^[55]。CUI等^[56]分别以高糖处理的猴视网膜-脉络膜内皮细胞和糖尿病小鼠为研究对象进行体内、外实验,结果均证实藤黄酸可有效抑制HIF-1 α 、VEGF上调及p-PI3K、p-Akt水平升高,阻挡视网膜内皮细胞增殖、迁移及新生血管形成,而采

用胰岛素样生长因子(IGF)-1对PI3K/Akt通路进一步激活可抑制藤黄酸的有益作用,提示PI3K/Akt信号通路在藤黄酸对DR的干预过程中作用关键。

3.9 生物碱类 川芎嗪是中药川芎中存在的一种生物碱类单体成分,可改善循环、保护心脏、增强免疫功能,现已被广泛用于心脑血管及中枢神经系统等疾病中^[57]。此外,DU等^[58]发现低浓度川芎嗪可

通过诱导PI3K、Akt磷酸化,激活PI3K/Akt信号通路,显著增强视网膜缺血-再灌注损伤后的视网膜神经节细胞活力,并抑制其自噬和凋亡,表明川芎嗪可通过激活PI3K/Akt通路对视网膜神经节细胞发挥保护作用。

基于PI3K/Akt信号通路干预DR的中药单体汇总见表1。

表1 基于PI3K/Akt信号通路干预DR的中药单体

Table 1 Traditional Chinese medicine (TCM) monomers that interfere with DR based on PI3K/Akt signaling pathway

分类	名称	分子式	主要来源	实验对象	剂量/浓度	机制	药理作用
多糖类	黄芪多糖 ^[24]	C ₁₀ H ₇ ClN ₂ O ₂ S	黄芪	大鼠	20、40、80 mg·kg ⁻¹	上调PI3K、Akt、GSK3β、p-Akt、p-GSK3β水平	抑制视网膜神经节细胞凋亡
	枸杞多糖 ^[25]	-	枸杞子	人RPE细胞	10、50、100 mg·L ⁻¹	抑制PI3K/Akt通路,降低ROS、MDA水平;促进Akt、mTOR磷酸化	抑制氧化应激对RPE细胞损伤;抑制过度自噬,减少RPE细胞凋亡
黄酮类	黄芩素 ^[26]	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	黄芩	大鼠	20 mg·kg ⁻¹	上调PTEN,抑制PI3K/Akt信号通路的激活,清除ROS和NO	抑制氧化应激,保护神经,抑制视网膜细胞凋亡
	芒果苷(莞知母宁) ^[27-28]	C ₁₉ H ₁₈ O ₁₁	知母、芒果	大鼠视网膜毛细血管内皮细胞	100 μmol·L ⁻¹	降低HIF-1α、VEGF水平,抑制PI3K、Akt、mTOR的磷酸化	抑制视网膜内皮细胞迁移和新生血管生成
	高车前素 ^[29-30]	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	毛莲蒿	人视网膜毛细血管内皮细胞	10、20 μmol·L ⁻¹	下调PI3K、Akt、ERK磷酸化水平,抑制HIF-1α、VEGF-A、TNF-α表达	改善细胞损伤,抑制细胞异常增殖和新生血管生成
	川陈皮素 ^[32]	C ₂₁ H ₂₂ O ₈	柑橘类水果	人视网膜穆勒细胞	4、64 μmol·L ⁻¹	抑制PI3K表达、Akt磷酸化及MMP-9转录,促进TIMP-1产生,降低MMP-9酶活性	减少视网膜内皮细胞及周细胞凋亡
多酚类	姜黄素 ^[35-36]	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	姜科植物如姜黄、郁金等	人RPE细胞	10 μmol·L ⁻¹	下调Akt、mTOR的磷酸化水平,减少TNF-α、IL-6、IL-1β、ROS的产生	抑制炎症和氧化应激对RPE细胞的损伤
	红景天苷 ^[37-38]	C ₁₄ H ₂₀ O ₇	红景天	人视网膜毛细血管内皮细胞	5、10、20 mg·L ⁻¹	降低miRNA-138水平,激活PI3K/Akt/mTOR信号通路	减轻视网膜毛细血管内皮细胞损伤
	白藜芦醇 ^[39]	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	虎杖、葡萄	人RPE细胞	10 μmol·L ⁻¹	抑制血小板衍生生长因子受体-β(PDGFR-β)磷酸化和PI3K/Akt信号通路激活	减少RPE细胞迁移,维持BRB完整性和光感受器正常功能
	丁香酸 ^[40-41]	C ₉ H ₁₀ O ₅	白蒿、杜鹃、茴香等	人视网膜神经节细胞	10、20、40 μmol·L ⁻¹	促进PI3K、Akt磷酸化,降低ROS、MDA水平,下调Bax、Caspase-3的表达	抑制氧化应激,减少视网膜神经节细胞凋亡
二萜类	藏红花素 ^[42,44-45]	C ₄₄ H ₆₄ O ₂₄	藏红花	小鼠视网膜小胶质细胞、大鼠	0.1、1 μmol·L ⁻¹ ; 50 mg·kg ⁻¹	上调PI3K、p-Akt的表达,降低ROS、NO、iNOS、COX-2、TNF-1β、IL-6水平	阻断氧化应激和炎症反应,保护视网膜神经节细胞
	银杏内酯B ^[46-47]	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₀	银杏叶	人视网膜内皮细胞	60 mg·L ⁻¹	上调p-PI3K、p-Akt、mTOR的表达,降低TNF-α、ICAM-1、IL-6水平	抑制视网膜内皮细胞凋亡和炎症反应,保护内皮细胞功能
皂苷类	人参皂苷Re ^[48-49]	C ₄₈ H ₉₂ O ₁₈	人参	猴脉络膜-视网膜内皮细胞	3 μmol·L ⁻¹	激活PI3K/Akt信号通路,减少HIF-1α的核转录,下调VEGF水平	抑制视网膜内皮细胞凋亡及新生血管生成
	人参皂苷Rg ₃ ^[48,50]	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	人参	大鼠	0.5、5.0 mg·kg ⁻¹	上调PI3K、p-Akt表达,提高SOD、CAT、GSH-Px活性,抑制ROS、LDH、MDA、VEGF产生	抑制氧化应激、细胞凋亡及视网膜新生血管生成

续表 1

分类	名称	分子式	主要来源	实验对象	剂量/浓度	机制	药理作用
木脂素类	牛蒡子苷 ^[51-52]	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₁	牛蒡子	人视网膜毛细血管内皮细胞	0.05、0.5、2.0 g·L ⁻¹	上调 PTEN, 抑制 PI3K、Akt 磷酸化, 下调 VEGF、CDK2、CDK4、细胞周期蛋白 D ₁ 的表达	抑制视网膜毛细血管内皮细胞增殖和新生血管生成
联苕类	毛兰素 ^[53-54]	C ₁₈ H ₂₂ O ₅	石斛	猴脉络膜-视网膜内皮细胞、小鼠小胶质细胞	0.01、0.25、0.50 μmol·L ⁻¹	抑制 HIF-1α 转录和 VEGF 表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路激活	抑制视网膜新生血管生成
藤黄酸类	藤黄酸 ^[55-56]	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	藤黄	猴脉络膜-视网膜内皮细胞、小鼠	1.5、3、6 mg·kg ⁻¹	下调 HIF-1α、VEGF、p-PI3K、p-Akt 的表达	抑制视网膜内皮细胞增殖、迁移, 抑制新生血管生成
生物碱类	川芎嗪 ^[57-58]	C ₈ H ₁₂ N ₂	川芎	小鼠视网膜神经节细胞	10 g·L ⁻¹	上调 PI3K、Akt 磷酸化水平	提高视网膜神经节细胞活力, 抑制自噬和细胞凋亡

4 结语

DR 发病机制复杂, 中医认为虚、痰、瘀是其主要致病因素, 病变早期多属气阴两虚, 中期渐至肝肾亏虚, 晚期可迁延为阴阳两虚^[59]。从古至今, 中医药在 DR 防治方面积累了丰富的经验。DR 贵在早治, 在其早期治疗中, 当以益气养阴扶正为主, 活血化瘀贯穿疾病始终, 临证选用参芪地黄汤、杞菊地黄丸等方, 酌情配伍川芎、红花、银杏叶、姜黄、红景天等行气活血之品常可获良效^[60]。肝开窍于目, 肝郁化火可灼伤目系, 赵进喜教授以“调肝通络”为治则, 在 DR 治疗中辨证施以疏肝解郁、养阴柔肝、清泻肝火、凉血通络之法, 黄芩、郁金等为常用中药^[61]。《名医别录》称牛蒡子“主明目, 补中, 除风”, 中医古籍中用于治疗目病的含牛蒡子复方有 30 余首。石斛滋阴养肝, 《圣济总录》记载石斛散主治“雀目”, 石斛夜光丸现已被广泛应用于临床眼病的治疗。中医药文化是中华民族的宝库, 中医中药具有强大的生命力, 但即使临床疗效显著, 过去由于技术水平有限, 单味中药的具体成分未能明了, 其安全性和科学性因此饱经诟病。近年来, 随着中医药研究的发展, 中药多成分、多靶点的作用机制逐渐受到认可和关注, 揭示中药单体治疗疾病的内在机理可为单味中药或复方的研究与应用提供理论基础。

本文系统阐释了 PI3K/Akt 信号通路与 DR 的关系, 综述了 18 种调控 PI3K/Akt 信号通路干预 DR 的中药单体成分, 发现以上中药单体通过调控 PI3K/Akt 信号通路的表达可从抑制氧化应激和炎症反应、减少细胞凋亡及调节自噬等多途径维持血-视网膜屏障完整性、抑制新生血管生成并减轻视网膜神经节细胞损伤, 为 DR 的防治提供了新思路。但目

前的研究仍有一定局限性: ①中药单体对 DR 的干预作用极有可能是多通路协同参与的结果, 而单项研究往往仅设置单一通路的观察指标, 使得多通路交互的作用机制难以清晰; ②目前, 针对中药单体的研究大多局限于体外细胞实验或动物实验, 相关临床研究尚且缺乏, 此类单体成分应用于人体的有效性与安全性有待进一步验证。因此, 未来的基础研究可尝试探索中药单体是否存在通过多通路干预 DR 的作用机制; 另外, 也可在现有研究基础之上开展中药单体通过 PI3K/Akt 信号通路参与 DR 防治的临床研究, 为其临床推广提供更可靠的依据。

[参考文献]

- [1] 黎晓冬, 武海燕, 何润西, 等. MicroRNAs 在糖尿病视网膜病变中的相关研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(5): 813-817.
- [2] TEO Z L, THAM Y C, YU M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and Meta-analysis [J]. Ophthalmology, 2021, 128(11): 1580-1591.
- [3] WANG W, LO A. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1816.
- [4] EVERETT L A, PAULUS Y M. Laser Therapy in the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema [J]. Curr Diab Rep, 2021, 21(9): 35.
- [5] YANG Q, ZHANG C, XIE H, et al. Silencing Nogo-B improves the integrity of blood-retinal barrier in diabetic retinopathy via regulating Src, PI3K/Akt and ERK pathways [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 581: 96-102.
- [6] ZHANG Y, WANG W, YANG A. The involvement of ACO3 protein in diabetic retinopathy through the PI3K/

- Akt signaling pathway[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2022, 31(4):407-416.
- [7] LI Y, TANG Y, SHI S, et al. Tetrahedral framework nucleic acids ameliorate insulin resistance in type 2 diabetes mellitus via the PI3K/Akt pathway[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(34):40354-40364.
- [8] FRUMAN D A, CHIU H, HOPKINS B D, et al. The PI3K pathway in human disease[J]. *Cell*, 2017, 170(4):605-635.
- [9] XIE Y, SHI X, SHENG K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2):783-791.
- [10] 李敏,莫诗雯,李伊,等. 血-视网膜屏障损伤的机制及治疗对策[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(11):1902-1906.
- [11] 张瀚文,石岩. 糖尿病视网膜病变与血-视网膜屏障损伤机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(3):105-109.
- [12] CAO Y L, LIU D J, ZHANG H G. MiR-7 regulates the PI3K/Akt/VEGF pathway of retinal capillary endothelial cell and retinal pericytes in diabetic rat model through IRS-1 and inhibits cell proliferation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(14):4427-4430.
- [13] ZENG J, ZHAO H, CHEN B. DJ-1/PARK7 inhibits high glucose-induced oxidative stress to prevent retinal pericyte apoptosis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 189:107830.
- [14] DI Y, CHEN X L. Inhibition of LY294002 in retinal neovascularization via down-regulation the PI3K/Akt-VEGF pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(8):1284-1289.
- [15] SOHN E H, VAN DIJK H W, JIAO C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(19):E2655-E2664.
- [16] WONG T Y, CHEUNG C M, LARSEN M, et al. Diabetic retinopathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16012.
- [17] NIE X G, FAN D S, HUANG Y X, et al. Downregulation of microRNA-149 in retinal ganglion cells suppresses apoptosis through activation of the PI3K/Akt signaling pathway in mice with glaucoma[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(6):C839-C849.
- [18] YU Y, SHEN M, SONG Q, et al. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 183:91-101.
- [19] ZENG P, LI J, CHEN Y, et al. The structures and biological functions of polysaccharides from traditional Chinese herbs [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 163:423-444.
- [20] ZHU Y, ZHAO Q, JIANG Y. *Lycium barbarum* polysaccharides attenuates high glucose-induced diabetic retinal angiogenesis by rescuing the expression of miR-15a-5p in RF/6A cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283:114652.
- [21] LIU L, SHA X Y, WU Y N, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides protects retinal ganglion cells against oxidative stress injury[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8):1526-1531.
- [22] GAO L M, FU S, LIU F, et al. Astragalus polysaccharide regulates miR-182/Bcl-2 axis to relieve metabolic memory through suppressing mitochondrial damage-mediated apoptosis in retinal pigment epithelial cells [J]. *Pharmacology*, 2021, 106(9-10):520-533.
- [23] 肖钰雪,史晓梅,谢璐璐,等. 乌头赤石脂丸对大鼠心肌缺血再灌注损伤自噬及PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(11):26-32.
- [24] 刘昕妍. 中药治疗青盲的文献研究及黄芪多糖对TON大鼠视神经保护作用实验研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [25] GAO Y Y, LI J, HUANG J, et al. Effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on the photoinduced autophagy of retinal pigment epithelium cells[J]. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(1):23-30.
- [26] PAN L, CHO K S, YI I, et al. Baicalein, Baicalin, and Wogonin: Protective effects against ischemia-induced neurodegeneration in the brain and retina [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8377362.
- [27] 魏颖,伍一玮,赵迪,等. 芒果苷降糖活性及其体内药代动力学研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(4):387-392.
- [28] SHI J, LV H, TANG C, et al. Mangiferin inhibits cell migration and angiogenesis via PI3K/Akt/mTOR signaling in high glucose and hypoxia-induced RRCECs [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6):473.
- [29] XIE J, GAO H, PENG J, et al. Hispidulin prevents hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in human colon carcinoma cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(3):1047-1061.
- [30] CHEN Y, SUN J, ZHANG Z, et al. The potential effects and mechanisms of hispidulin in the treatment

- of diabetic retinopathy based on network pharmacology[J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1):141.
- [31] YANG H L, THIYAGARAJAN V, SHEN P C, et al. Anti-EMT properties of CoQ0 attributed to PI3K/Akt/NFKB/MMP-9 signaling pathway through ROS-mediated apoptosis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):186.
- [32] MIYATA Y, NAGASE T, KATSURA Y, et al. *In vitro* studies on nobiletin isolated from citrus plants and the bioactive metabolites, inhibitory action against gelatinase enzymatic activity and the molecular mechanisms in human retinal Müller cell line [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 70-80.
- [33] MOHD N N, BUDIN S B, ZAINALABIDIN S, et al. The role of polyphenol in modulating associated genes in diabetes-induced vascular disorders [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12):6396.
- [34] FRAGA C G, CROFT K D, KENNEDY D O, et al. The effects of polyphenols and other bioactives on human health[J]. Food Funct, 2019, 10(2):514-528.
- [35] 仇瑜, 张洪兵, 郭虹, 等. 姜黄的研究进展及质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(15):4700-4710.
- [36] RAN Z, ZHANG Y, WEN X, et al. Curcumin inhibits high glucose-induced inflammatory injury in human retinal pigment epithelial cells through the ROS-PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(2):1024-1031.
- [37] MA Y G, WANG J W, ZHANG Y B, et al. Salidroside improved cerebrovascular vasodilation in streptozotocin-induced diabetic rats through restoring the function of BK(Ca) channel in smooth muscle cells [J]. Cell Tissue Res, 2017, 370(3):365-377.
- [38] SHI X, DONG N, QIU Q, et al. Salidroside prevents hypoxia-induced human retinal microvascular endothelial cell damage via miR-138/ROBO4 axis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(9):25.
- [39] CHAN C M, CHANG H H, WANG V C, et al. Inhibitory effects of resveratrol on PDGF-BB-induced retinal pigment epithelial cell migration via PDGFR β , PI3K/Akt and MAPK pathways[J]. PLoS One, 2013, 8(2):e56819.
- [40] RASHEDINIA M, KHOSHNOUD M J, FAHLYAN B K, et al. Syringic acid: A potential natural compound for the management of renal oxidative stress and mitochondrial biogenesis in diabetic rats[J]. Curr Drug Discov Technol, 2021, 18(3):405-413.
- [41] SONG M, DU Z, LU G, et al. Syringic acid protects retinal ganglion cells against H₂O₂-induced apoptosis through the activation of PI3K/Akt signaling pathway [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2016, 62(6):50-54.
- [42] 陈志慧, 王文彩, 郭微, 等. 栀子源藏红花素的生物合成研究进展[J]. 分子植物育种, 2022:1-13.
- [43] ALTMANN C, SCHMIDT M. The role of microglia in diabetic retinopathy: Inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(1):110.
- [44] YANG X, HUO F, LIU B, et al. Crocin inhibits oxidative stress and pro-inflammatory response of microglial cells associated with diabetic retinopathy through the activation of PI3K/Akt signaling pathway [J]. J Mol Neurosci, 2017, 61(4):581-589.
- [45] QI Y, CHEN L, ZHANG L, et al. Crocin prevents retinal ischaemia/reperfusion injury-induced apoptosis in retinal ganglion cells through the PI3K/Akt signalling pathway [J]. Exp Eye Res, 2013, 107:44-51.
- [46] LIU J, WU P, XU Z, et al. Ginkgolide B inhibits hydrogen peroxide-induced apoptosis and attenuates cytotoxicity via activating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in H9c2 cells [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(1):310-316.
- [47] 陈泰弘, 李荣. 银杏内酯B对高糖低氧诱导视网膜内皮细胞损伤的保护作用及其机制[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(2):251-256.
- [48] HE B, CHEN D, ZHANG X, et al. Oxidative stress and ginsenosides: An update on the molecular mechanisms [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:9299574.
- [49] XIE W, ZHOU P, QU M, et al. Ginsenoside Re attenuates high glucose-induced RF/6A injury via regulating PI3K/Akt inhibited HIF-1 α /VEGF signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:695.
- [50] 王皎皎, 胡燃燃, 张丹, 等. 人参皂苷R_{g3}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[J]. 眼科新进展, 2020, 40(1):20-25.
- [51] ROLNIK A, OLAS B. The plants of the asteraceae family as agents in the protection of human health[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6):3009.
- [52] ZHOU M, LI G, ZHU L, et al. Arctiin attenuates high glucose-induced human retinal capillary endothelial cell proliferation by regulating ROCK1/PTEN/PI3K/Akt/VEGF pathway *in vitro*[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(10):5695-5706.
- [53] 高园, 蒋松伟, 戚香, 等. 毛兰素的提取分离、化学合成和生物活性的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52

- (14):4362-4371.
- [54] YU Z, ZHANG T, GONG C, et al. Erianin inhibits high glucose-induced retinal angiogenesis via blocking ERK1/2-regulated HIF-1 α -VEGF/VEGFR2 signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:34306.
- [55] BANIK K, HARSHA C, BORDOLOI D, et al. Therapeutic potential of gambogic acid, a caged xanthone, to target cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 416: 75-86.
- [56] CUI J, GONG R, HU S, et al. Gambogic acid ameliorates diabetes-induced proliferative retinopathy through inhibition of the HIF-1 α /VEGF expression via targeting PI3K/Akt pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 192: 293-303.
- [57] 梁冰, 赵坤, 马贤德, 等. 川芎嗪对脑缺血再灌注大鼠神经元抗凋亡作用及机制的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6):205-209.
- [58] DU H Y, WANG R, LI J L, et al. Ligustrazine induces viability, suppresses apoptosis and autophagy of retinal ganglion cells with ischemia/reperfusion injury through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):507-515.
- [59] 陈秋, 倪青, 刘桢. 糖尿病视网膜病变病证结合诊疗指南(2021-09-24)[J]. *世界中医药*, 2021, 16(22): 3270-3277.
- [60] 张芬芳, 张肖, 赵炳武, 等. 陈志强治疗糖尿病视网膜病变经验[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(7): 3490-3492.
- [61] 蒋里, 张耀夫, 孟繁章, 等. 从“调肝通络”论治糖尿病视网膜病变[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4):2121-2123.

[责任编辑 周冰冰]

·书讯·

冠状动脉钙化联合运动平板试验检测对冠心病的诊断 ——评《冠心病》

我国冠心病的发病率及死亡率不断攀升,已成为重大的公共卫生问题,尤其是急性心肌梗死,而且越来越年轻化。可见,中国的冠心病防治心血管疾病刻不容缓。冠心病的临床诊断方法包括动态心电图、运动平板试验(TET),冠状动脉造影术(CAG),CT冠状动脉钙化积分(CACS),核素心肌灌注显像等。冠状动脉造影术被认为是诊断冠脉狭窄的金标准,可准确地判断冠状动脉狭窄程度及病变部位,对疾病的诊疗与预后都有重要的价值。冠状动脉造影术为有创检查,手术存在一定风险。冠状动脉钙化是冠状动脉粥样硬化的重要影像学特征,与冠状动脉斑块负荷有关,能较好地反映斑块的稳定性,对于冠心病的早期诊断有重要预测价值。运动平板试验用于冠心病诊断具有无创、简单、经济、快捷等特点,但两者单独检查的灵敏度、特异度相对不高。冠状动脉钙化联合运动平板试验检测对患者冠状动脉狭窄情况的检出符合率高于单独检查的结果。

《冠心病》由王强虎主编,西安交通大学出版社2016年12月出版。以一问一答的方式,分别从冠心病的基本知识、冠心病的绿色疗法、冠心病危险因素控制及冠心病猝死的预防与急救三部分以科学的角度来认识冠心病。了解什么是冠心病,冠心病是冠状动脉粥样硬化斑块引起冠状动脉狭窄或闭塞从而导致心肌缺血、缺氧或梗死而引起的心脏病变,即“堵在血管,病在心肌”。冠心病的发病情况,冠心病的发病主要是胸闷,胸痛,心前区的不适感。冠心病的治愈,治冠心病的有效方法包括药物,通过介入或者手术来治疗。本书内容简单实用,配以大量图片,通俗易懂,对冠心病患者如何实施绿色疗法进行了介绍。详细介绍冠状动脉钙化检测联合运动平板试验检查对冠心病的诊断价值。冠状动脉造影术的最大优点在于其可直接显示出冠状动脉狭窄部位以及其狭窄程度。但其作为有创检查,存在创伤风险,检查费用较高,尤其对于老年患者来说风险较大。因此,寻求其他无创、经济、具有较高的灵敏度和特异度的检查手段具有重要意义。CAC是指冠状动脉粥样硬化斑块中钙盐的沉着,反映冠脉血管斑块的钙化情况,一旦钙化出现,钙化积分是预测冠脉危险事件的很好的指标,对冠心病的早期诊断具有重要临床价值。目前,有创的血管内超声、光学相干断层扫描以及无创的电子束计算机体层扫描和多排螺旋计算机体层扫描等,其中多排螺旋CT是目前定性、定量检测CAC的最常用方法,可显示冠脉管腔的通畅程度,检测冠脉钙化程度的灵敏度及特异度高,并且可以作为CACS的计数手段。虽然冠状动脉钙化与冠状动脉狭窄存在相关性,钙化程度越明显,冠状动脉粥样硬化程度越严重,病变范围也越广泛,但并不等于有严重的冠状动脉狭窄。TET作为一种运动负荷试验,是目前诊断冠心病最常用的一种辅助手段。尽管许多冠心病患者的冠状动脉扩张的最大储备能力已经下降,但通常静息时冠状动脉血流量尚可维持正常,而无心肌缺血现象,心电图可以完全正常。为揭示已减少或相对固定的冠状动脉血流量,可通过运动或其他方法给心脏以负荷,增加心肌耗氧量,诱发心肌缺血,辅助临床对心肌缺血做出诊断。其优点是运动中便可观察心电图的变化,运动量可按预计目标逐步增加,在心血管疾病诊断中具有较高的应用价值。TET的评价指标所受的影响较多,应用范围有一定的局限性,不能够准确定位病变血管,与冠脉造影之间相关性较差,且有猝死风险。相关研究提示CACS+TET联合检查可有效提高对冠心病诊断的灵敏度、特异度、准确度,且属于无创检查,在临床中的适用性高,重复性好。

《冠心病》在判断病情、指导治疗、判断预后方面能够为临床诊疗提供更可靠的决策思路,对于冠心病的诊治具有较高的临床使用价值,值得推广。希望读者通过阅读本书,能对冠心病有进一步了解,对广大冠心病患者具有很好的指导意义。

(作者郭晓琳,洪丹丹,福建医科大学附属泉州第一医院,福建泉州 362000)