

加味交泰丸对大鼠糖尿病视网膜病变的防治作用及其机制

陈广¹, 陆付耳^{2*}, 杨华静³, 董慧², 徐丽君², 邹欣², 黄召谊¹, 王开富²

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科, 武汉 430030;
2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所, 武汉 430030;
3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科, 武汉 430030)

[摘要] **目的:**探讨加味交泰丸对大鼠糖尿病视网膜病变的防治作用及其作用机制。**方法:**将大鼠随机分为正常组、造模组,造模组大鼠采用小剂量链脲佐菌素(streptozotocin, STZ, 30 mg·kg⁻¹)尾静脉注射加高脂饲料喂养的方法建立2型糖尿病模型,2周后筛选糖耐量异常者随机分为糖尿病模型组和治疗组,治疗组以加味交泰丸煎剂2.05 g·kg⁻¹ ig,干预100 d后分别进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),检测糖化血红蛋白(HbA1C)及氧化应激相关指标。观察视网膜超微结构和神经节细胞的凋亡情况。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠OGTT异常($P < 0.01$),HbA1C($P < 0.01$)及氧化相关指标活性升高、抗氧化相关指标活性下降($P < 0.01$),视网膜毛细血管基底膜明显增厚、神经节细胞凋亡增多;与模型组比较,治疗组大鼠OGTT改善($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),HbA1C($P < 0.01$)及氧化相关指标活性下降、抗氧化相关指标活性升高($P < 0.01$),视网膜毛细血管基底膜未见明显增厚、神经节细胞凋亡减少。**结论:**加味交泰丸可防治大鼠早期糖尿病视网膜病变,可能与其抗氧化应激及减少视网膜神经节细胞凋亡有关。

[关键词] 加味交泰丸; 糖尿病视网膜病变; 氧化应激; 视网膜神经节细胞

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0183-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130124.0931.008.html>

[网络出版时间] 2013-01-24 9:31

Preventive and Therapeutic Effect of Jiawei Jiaotai Pill on Diabetic Retinopathy in Diabetic Rats and its Potential Mechanism

CHEN Guang¹, LU Fu-er^{2*}, YANG Hua-jing³, DONG Hui²,
XU Li-jun², ZOU Xin², HUANG Zhao-yi¹, WANG Kai-fu²

1. Department of Integrated Traditional & Western Medicine, Tongji Hospital Affiliated with Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China;
2. Institute of Integrated Traditional & Western Medicine, Tongji Hospital Affiliated with Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China;
3. Department of Ophthalmology, Tongji Hospital Affiliated with Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the preventive and therapeutic effect of Jiawei Jiaotai pill on rats diabetic retinopathy and its potential mechanism. **Method:** The model of type 2 diabetes mellitus in rats was established by injecting streptozotocin from tail vein and feeding with high fat and high caloric diet. The rats were randomly divided into normal group, model group and Jiawei Jiaotai pill group. Rats in Jiawei Jiaotai pill group were treated by Jiawei Jiaotai pill decoction from gastric tube. The oral glucose tolerance test (OGTT),

[收稿日期] 20120920(028)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30801492)

[第一作者] 陈广, 博士, 主治医师, 从事中西医结合防治内分泌及代谢性疾病研究

[通讯作者] * 陆付耳, 教授, 博士生导师, Tel/Fax: 027-83663237, E-mail: felu@tjh.tjmu.edu.cn

hemoglobin (HbA1C) and the relative parameters of oxidative stress in the serum were determined after 100 days. Ultrastructural changes in the rat retina were examined under the electron microscope. The apoptosis index of the ganglion cells was determined with the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) method and the results were analyzed in a computer-picture system. **Result:** The fasting blood glucose, postprandial blood glucose at 1 hour (BG-1h), postprandial blood glucose at 2 hour (BG-2h), HbA1C and malonaldehyde (MDA) level were all increased in model group while significantly decreased nitrogen monoxide (NO), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) activity in serum compared with those in normal group. The thickness of retinal capillary basement membrane was increased in the rats of model group. The apoptosis index of the ganglion cells in rats of model group was apparently higher than that in rats of normal group. Compared with those in model group, FBG, BG-1h, BG-2h, HbA1C and MDA level were all decreased in rats of group treated with Jiawei Jiaotai pill while significantly increased NO, SOD and GSH-Px activity in serum. The thickness of retinal capillary basement membrane was decreased in the rats treated with Jiawei Jiaotai pill. The apoptosis indexes of the ganglion cells in rats of treated group was apparently lower than that in rats of model group. **Conclusion:** Jiawei Jiaotai pill can impede the progression of rat diabetic retinopathy on the early stage. The potential mechanism may be related to the ability of anti-oxidative stress and reduction of retinal ganglion cells apoptosis in diabetic rats treated with Jiawei Jiaotai pill.

[**Key words**] Jiawei Jiaotai pill; diabetic retinopathy; oxidative stress; retinal ganglial cell

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的主要并发症之一,几乎所有糖尿病病程达 15 年以上的病人均出现一定程度的视网膜病变^[1],糖尿病视网膜病变是造成成年人失明的主要原因之一。视网膜病变一旦发展到增殖前期或增殖期往往对视功能造成不可逆的损害,如何在病变的早期阻止疾病发展尚缺乏有效手段。我们根据文献及临床经验选择交泰丸为基础方,再配以益气健脾、生津止渴药物黄芪、葛根等组成固定药方加味交泰丸,通过动物实验观察本方对糖尿病视网膜病变的防治作用,并探讨其可能的作用机制。

1 材料

1.1 动物及饲料 约 2 月龄清洁级雄性健康 Wistar 大鼠 40 只,体重(160 ± 20)g,购于湖北省实验动物研究中心,许可证号 SCXK E2003-0005。清洁级动物房饲养,适应性喂养 2 周后开始实验。基础饲料购于同济医学院实验动物中心,高脂饲料按配方(蔗糖-猪油-奶粉-鸡蛋-基础饲料 30:20:4:2:63)配制^[2]。

1.2 药物、试剂 加味交泰丸由黄连、肉桂、黄芪、葛根等按一定比例组成。该方由同济医院中西医结合研究所采用水煎醇沉工艺制成浸膏,每克含生药 1.625 g。链脲佐菌素(STZ, Sigma 公司),葡萄糖测定试剂盒(北京北化康泰临床试剂有限公司,批号 060619),糖化血红蛋白(HbA1C)、一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽

过氧化物酶(GSH-Px)测定试剂盒(均由南京建成生物工程研究所提供,批号 80530508),细胞凋亡检测试剂盒(TUNEL 法,美国 Roche 公司)。

1.3 仪器 GF-D800 型半自动生化仪(山东高密彩虹分析仪器有限公司),G²12 型透射电镜(荷兰 FEI Tecnai),T2000-U 型荧光倒置相差显微镜(日本 NIKON 公司)。

2 方法

2.1 糖尿病大鼠模型的建立及分组 大鼠随机抽取 10 只设为正常组。剩下的 30 只大鼠按剂量 30 mg·kg⁻¹体重经尾静脉注射 STZ(柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液配制,pH 4.4),用基础饲料喂养 2 周后作口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),筛选糖耐量异常者 24 只随机分为治疗组 12 只,以 2.05 g·kg⁻¹·d⁻¹ ig 加味交泰丸混悬液;模型组 12 只,ig 等体积含 5 g·L⁻¹羧甲基纤维素的 PBS 溶液。除正常组喂以基础饲料,其他各组喂以高脂饲料。

2.2 OGTT 药物干预 100 d 后,所有大鼠均禁食 12 h,检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),OGTT(BG-0.5 h, BG-1 h, BG-2 h)。严格按试剂盒说明采用葡萄糖氧化酶法测定血糖水平。

2.3 HbA1C 及氧化应激指标检测 大鼠治疗 100 d,末次给药后禁食 12 h 作 OGTT 试验,1 周后处死,处死动物前禁食 12 h,然后用 50 mg·kg⁻¹戊巴比妥 ip 麻醉,从腹主动脉取血 8~10 mL,3 000 r·min⁻¹,

离心 15 min,分离血清,分装在数个小 EP 管中,密封, -80 °C 保存,待测 HbA1C, NO, MDA, SOD, GSH-Px。HbA1C 采用比色法测定, NO 用硝酸还原酶法测定, MDA 含量用硫代巴比妥酸 (TBA) 法测定, SOD 活性根据黄嘌呤氧化酶法测定, GSH-Px 的活性测定遵照 Mill's 法。上述检测操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

2.4 大鼠视网膜超微结构 处死大鼠,用眼科镊迅速摘除眼球,每组随机选 6 只大鼠的左眼,于锯齿缘后 0.5 mm 处沿赤道方向切开眼球,去除眼前节及玻璃体,轻轻剥离视网膜,置 25 g·L⁻¹戊二醛磷酸盐缓冲液中固定 1 周。再将视网膜放入 0.01 mol·L⁻¹ pH 7.4 磷酸缓冲液 30 min,中间换液 2 次。10 g·L⁻¹四氧化锇后固定 1 h,磷酸盐缓冲液洗 20 min,逐级乙醇脱水,环氧树脂包埋。切 1 μm 的半薄切片在光镜下定位,然后制成 60 nm 超薄切片,醋酸双氧铀和枸橼酸铅双重染色。将制备好的视网膜超薄切片置入透射电镜下进行超微结构观察并拍照。

2.5 大鼠视网膜神经节细胞凋亡 处死大鼠,用眼科镊迅速摘除眼球,每组随机取 6 只大鼠右侧眼球,固定于 4% 多聚甲醛溶液中 (4 °C, 24 h)。于锯齿缘后 0.5 mm 处沿赤道方向切开眼球,去除眼前节和玻璃体,余下的组织行全层石蜡包埋,制成 3 μm 石蜡切片备用。石蜡切片置烤箱中 (60 °C) 烤 2 h;二甲苯脱蜡:二甲苯中浸泡 50 ~ 60 min,观察切片脱蜡干净为止;梯度乙醇复水:100% ... 95% ... 80% ... 70% (1.5 h) ... 蒸馏水,各 5 min;PBS 清洗切片,3 ×

5 min,室温下轻摇;滴加蛋白酶 K 应用液至切片上,将切片放入湿盒,置 60 °C 孵育 15 min;PBS 清洗切片,2 × 5 min,室温下轻摇;滴加 TUNEL 反应液 (5 μL 反应液 1 + 45 μL 反应液 2),每张切片 50 μL,将切片放入湿盒,置 37 °C 孵育 1 h;在暗室内用含 0.2% Triton-100 的 PBS 清洗,2 × 5 min,室温下轻摇;流水冲洗 30 min 后,水性甘油 (水:甘油 1:9) 封片;荧光显微镜下观察并拍照。

2.6 统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.5 软件处理,应用 *t* 检验进行统计学分析,以 *P* < 0.05 具有统计学意义。

3 结果

3.1 OGTT 及 HbA1C 比较 同正常组相比,模型组大鼠空腹血糖以及糖负荷后血糖均明显升高 (*P* < 0.01)。动物予以加味交泰丸干预后,空腹血糖水平显著下降,而负荷后血糖上升均有显著改善。模型组动物血清 HbA1C 含量明显高于正常组动物,给药加味交泰丸后,血清 HbA1C 含量明显下降,表明加味交泰丸能较好的控制糖尿病大鼠的血糖水平。见表 1。

3.2 血清氧化应激相关指标的比较 与正常组比较,模型组大鼠血清 MDA 明显升高,而 NO, SOD, GSH-Px 均显著降低 (*P* < 0.01)。与模型组比较,治疗组大鼠血清 MDA 降低 (*P* < 0.01);血清 NO, SOD, GSH-Px 均升高 (*P* < 0.01)。提示模型动物氧化应激水平升高,而加味交泰丸可有效的增强其抗氧化应激的能力。见表 2。

表 1 加味交泰丸对大鼠 OGTT 及糖化血红蛋白的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	剂量/g·kg ⁻¹	FBG/mmol·L ⁻¹	BG-1 h/mmol·L ⁻¹	BG-2 h/mmol·L ⁻¹	HbA1C/%
正常	10	-	4.96 ± 0.50	8.22 ± 0.97	7.24 ± 0.96	4.82 ± 0.77
模型	12	-	9.87 ± 2.85 ¹⁾	17.96 ± 4.06 ¹⁾	3.82 ± 2.92 ¹⁾	11.79 ± 2.26 ¹⁾
加味交泰丸	12	2.05	7.18 ± 2.33 ²⁾	12.08 ± 3.27 ³⁾	9.09 ± 1.87 ³⁾	7.95 ± 1.40 ³⁾

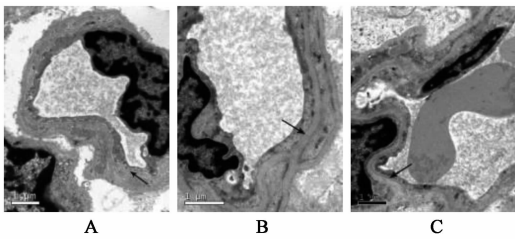
注:与正常组比较¹⁾*P* < 0.01;与模型组比较²⁾*P* < 0.05,³⁾*P* < 0.01(表 2 同)。

表 2 加味交泰丸对大鼠氧化应激相关指标活性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	剂量/g·kg ⁻¹	NO/μmol·L ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹	GSH-Px/U·mL ⁻¹	MDA/nmol·L ⁻¹
正常	10	-	33.25 ± 3.55	73.73 ± 16.33	146.89 ± 14.55	4.76 ± 0.67
模型	12	-	18.78 ± 5.24 ¹⁾	38.34 ± 11.88 ¹⁾	104.81 ± 17.08 ¹⁾	6.95 ± 0.73 ¹⁾
加味交泰丸	12	2.05	27.95 ± 4.53 ³⁾	67.10 ± 14.75 ³⁾	138.58 ± 15.38 ³⁾	5.00 ± 0.57 ³⁾

3.3 视网膜超微结构比较 如图 1 所示,正常组大鼠视网膜毛细血管基底膜未见增厚(黑色箭头所指为基底膜的条带环形白线状膜,下同);模型组大鼠视网膜毛细血管基底膜见明显增厚;加味交泰丸治疗组大鼠视网膜毛细血管基底膜未见明显增厚。

3.4 各组大鼠视网膜神经节细胞凋亡的比较 如图 2 所示,最里层点状细胞为视网膜神经节细胞,正常组大鼠偶见凋亡的视网膜神经节细胞,模型组大鼠见较多凋亡的视网膜神经节细胞,表现为胞核表达黄绿色高荧光(白色箭头所指),加味交泰丸治疗



A. 正常组; B. 模型组; C. 加味交泰丸 2.05 g·kg⁻¹组(图 2 同)
图 1 各组大鼠视网膜超微结构的比较(透射电镜)

组大鼠凋亡的视网膜神经节细胞明显减少。

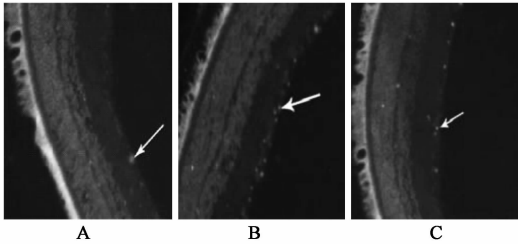


图 2 各组大鼠视网膜神经节细胞凋亡的比较(荧光染色, ×100)

4 讨论

DR 是糖尿病最常见的并发症之一,其发病率随着糖尿病发病率的增高而呈逐渐增加趋势。研究发现,DR 的发生率在糖尿病发病 5 年后为 25%,10 年后增至 60%,15 年后可高达 75%~80%^[1]。DR 是世界范围内致盲的主要眼病,也是我国目前以及未来防治盲的重点之一,因此也成为了我国眼底病临床和基础研究的热点和难点之一^[2]。

DR 早期以视网膜血管瘤、出血、渗出为主,晚期出现新生血管、增殖性病变、视网膜脱离,严重影响患者的生活和工作,目前西医对 DR 的治疗常用羟苯磺酸钙、胰激肽原酶等药物及以眼底视网膜激光光凝术为主,只能挽救一部分视网膜功能^[3]。有研究显示在发现 DR 改变之前,或出现 DR 改变早期,有效地控制血糖和改善视网膜微循环,可以防止 DR 的发生或减慢其进展的速度^[4]。所以,如何利用药物早期防治 DR 的发生发展就显得非常重要。中医药以其自身的优势和特点,在防治 DR 中发挥整体调节的优势,起到多靶点、综合调治的作用,在改善视网膜病变及临床症状方面有一定疗效,而在治疗早期糖尿病视网膜病变方面疗效显著,成为糖尿病视网膜病变的防治研究的一个重要方向^[5]。

目前 DR 的发生机制尚未明确,Brownlee^[6]提出的糖尿病慢性并发症的统一机制学说认为:引起糖尿病各并发症的四条经典通路,即多元醇通路激活、晚期糖基化终末产物(AGEs)增加、蛋白激酶 C

(PKC)激活、氨基己糖途径,实质上都是高糖诱导过氧化物过表达的结果,氧化应激是糖尿病并发症发生、发展的重要因素。氧化应激导致 DR 发生的机制有以下几个方面:①自由基直接与脂类、蛋白质反应参与 DR 的发生。②体内氧自由基增加引起视网膜细胞凋亡增加:氧自由基可通过经线粒体途径激活 caspase 家族^[7],引起视网膜细胞内 Ca²⁺ 浓度增加,激活 NF-κB^[8]引起细胞凋亡。③促进蛋白质的非酶糖基化。④激活多元醇通路。⑤DG-PKC 系统的活化^[9-10]。因此,氧化应激水平升高可能是导致糖尿病患者发生视网膜病变的重要环节,提高机体抗氧化系统的能力可能有利于 DR 的防治。

DR 相当于中医学的“视瞻昏渺”、“萤星满目”、“血灌瞳仁”、“暴盲”等,陈晨等^[11]应用交泰丸为主治疗早期糖尿病视网膜病变,将 36 例(70 只眼)患者随机分为治疗组和对照组,治疗组服用交泰丸为主,对照组服用 2,5-二羟苯磺酸钙,结果显示治疗组患者治疗后视力提高,与治疗前相比存在显著性差异($P < 0.05$);视野平均光敏感度提高,较治疗前有显著性差异($P < 0.05$)。吴烈等^[12]用芪黄明目胶囊治疗非增殖期糖尿病视网膜病变,结果总有效率为 85%。

我们根据文献及临床经验选择交泰丸为基础方,再配以益气健脾、生津止渴药物黄芪、葛根等组成固定药方加味交泰丸。在大鼠糖尿病模型中观察到经本方治疗后,加味交泰丸能有效降糖的同时,可降低氧化应激水平。治疗组大鼠视网膜毛细血管基底膜未见明显增厚,凋亡的视网膜神经节细胞明显减少,与模型组比较有显著性差异,提示本方对实验性大鼠糖尿病视网膜病变有一定的防治作用,其可能的作用机制是通过增强抗氧化应激,减少视网膜神经节细胞的凋亡。

由于本实验动物例数较少,同时与人 DR 病程相比,观察时间较短,因此,以上实验结果只能在一定程度上反映出该药对大鼠糖尿病视网膜病变的防治作用。其远期的治疗效果和作用机制,有待进一步的实验及临床研究,以提供更充分的证据,为临床应用加味交泰丸治疗 DR 提供实验支持。

[参考文献]

[1] Zheng M, Zhang Z, Zhao X, et al. The notch signaling pathway in retinal dysplasia and retina vascular homeostasis [J]. J Genet Genomics, 2010, 37 (9): 573.

地黄不同炮制品组成的增液汤降低糖尿病大鼠血糖血脂作用的对比研究

段卫娜, 张振凌*, 孔莹莹, 陈智钦, 李敏兰

(河南中医学院, 郑州 450046)

[摘要] **目的:**通过对地黄不同炮制品组成的增液汤降低糖尿病模型大鼠血糖、血脂作用的对比研究,说明生地黄与熟地黄功效异同。**方法:**SD 雄性大鼠高脂肪饲料饲养,一次性腹腔注射(ip)链脲佐菌素(STZ)35 mg·kg⁻¹建立糖尿病模型;按血糖随机分为模型对照组,阳性盐酸二甲双胍组(1.5 g·kg⁻¹),鲜地黄-增液汤组(10.2 g·kg⁻¹),生地黄-增液汤水提组(7.8 g·kg⁻¹),熟地黄-增液汤水提组(7.8 g·kg⁻¹),生地黄-增液汤醇提组(7.8 g·kg⁻¹),熟地黄-增液汤醇提组(7.8 g·kg⁻¹),每组10只,连续灌胃(ig)给药3周,分别观察各组大鼠体重、摄食量、饮水量及血糖血脂的变化。**结果:**与对照组相比,鲜地黄-增液汤组血糖(9.22 ± 0.88) mmol·L⁻¹和生地黄-增液汤水提组血糖(7.65 ± 1.02) mmol·L⁻¹、醇提组血糖(8.35 ± 2.58) mmol·L⁻¹与模型组血糖(12.72 ± 1.28) mmol·L⁻¹相比均能极显著降低(P < 0.01),同时均能极显著降低糖尿病大鼠摄食量、饮水量、口服糖耐量和血清甘油三酯(TG)(P < 0.01),生地黄-增液汤水提组还能极显著性降低血清总胆固醇(CHO)(2.12 ± 0.33) mmol·L⁻¹(P < 0.01)和显著性升高高密度脂蛋白(HDLC)(1.07 ± 0.21) mmol·L⁻¹,鲜地黄-增液汤和生地黄-增液汤醇提组能显著性降低CHO(P < 0.05),对HDLC则无显著性差异,熟地黄-增液汤水提、醇提组对血糖和血脂的影响与模型组相比均无显著性差异。**结论:**鲜地黄、生地黄组成的增液汤都有降低糖尿病大鼠的血糖和血脂的作用,且水提物、醇提物无明显的差异性;熟地黄-增液汤水提、醇提物对血糖和血脂作用均不明显。地黄生熟异用对增液汤降糖、降脂作用影响较大。

[关键词] 地黄炮制; 增液汤; 糖尿病

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0187-05

[收稿日期] 20120823(004)

[基金项目] 中医药行业科研专项(20110700701)

[第一作者] 段卫娜,在读硕士,从事中药炮制学研究,Tel:13653865647,E-mail:duan6162@126.com

[通讯作者] *张振凌,教授,硕士研究生导师,从事中药炮制学研究,Tel:13803816758,E-mail:zhangzl6758@163.com

- [2] 李筱荣. 糖尿病视网膜病变基础研究的热点和难点[J]. 中华眼底病杂志, 2007, 23: 234.
- [3] 张忠勇, 祁月英, 苏秀海. 糖尿病视网膜病变的中医药治疗进展[J]. 河北中医, 2011, 33(2): 307.
- [4] Bamashmus M A, Gunaid A A, Khandekar R B. Diabetic retinopathy, visual impairment and ocular status among patients with diabetes mellitus in Yemen: a hospital-based study[J]. Indian J Ophthalmol, 2009, 57(4): 293.
- [5] 关烽. 糖尿病视网膜病变的中医研究进展[J]. 广西中医药, 2010, 33(5): 251.
- [6] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. Nature, 2001, 414(6865): 813.
- [7] Cain K, Bratton S B, Cohen G M. The Apaf-1 apoptosome: a large caspase activating complex [J]. Biochimie, 2002, 84(2/3): 203.
- [8] Matsushita H, Morishita R, Nata T, et al. Hypoxia-induced endothelial apoptosis through nuclear factor-κB (NF-κB)-mediated bcl-2 suppression: *in vivo* evidence of the importance of NF-κB in endothelial regulation [J]. Circ Res, 2000, 86(9): 974.
- [9] Alikhani M, Maclellan C M, Raptis M, et al. Advanced glycation endproducts induce apoptosis in fibroblasts through activation of ROS, MAP kinases and FOXO1 transcription factor [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 292(2): C850.
- [10] Kador P F, Randazzo J, Blessing K, et al. Polyol formation in cell lines of rat retinal capillary pericytes and endothelial cells (TR-rPCT and TR-iBRB) [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2009, 25(4): 299.
- [11] 陈晨, 张迎秋, 高健生. 交泰丸为主治疗早期糖尿病视网膜病变[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(8): 114.
- [12] 吴烈, 晏飞, 苏航, 等. 芪黄明目胶囊治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. 中国中医眼科杂志, 2009, 19(2): 74.

[责任编辑 聂淑琴]