[3] 王振海，谢鹏，韩玉霞，等. 宁夏及其周边地区博尔纳病病毒感染的分子流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志，2006，27(6)：479－482.
[4] 朱丹，张英英，展群岭，等. 重庆三峡库区部分地域猪博尔纳病病毒自然感染状况调查[J]. 第三军医大学学报，2009，31(21)：2093，2105.
[5] Iwata Y，Takahashi K，Peng X，*et al*. Detection and sequence analysis of borna disease virus p24 RNA from peripheral blood mononuclear cells of patients with mood disorders or schizophrenia and of blood donors[J]. J Virol，1998，72(12)：10044－10049.
[6] Schindler A R，Vogtlin A，Hilbe M，*et al*. Reverse transcription real-time PCR assays for detection and quantification of Borna disease virus in diseased hosts [J]. Mol Cell Probes，2007，21 (1)：47－55.
[7] Song C，Zhu C，Zhang C，*et al*. Detection of porcine parvovirus using a taqman-based real-time pcr with primers and probe designed for the NS1 gene[J]. Virol J，2010，7(1)：353.
[8] Wensman J J，Thoren P，Hakhverdyan M，*et al*. Development of a real-time RT-PCR assay for improved detection of Borna disease virus [J]. J Virol Methods，2007，143 (1)：1－10.
[9] Wolffs P，Grage H，Hagberg O，*et al*. Impact of DNA polymerases and their buffer systems on quantitative real-time PCR[J]. J Clin Microbiol，2004，42(1)：408－411.
[10] Ahmad A，Ghasemi J. New buffers to improve the quantitative real-time polymerase chain reaction [J]. Biosci Biotechnol Biochem，2007，71(8)：1970－1978.
[11] Ralser M，Querfurth R，Warnatz H J，*et al*. An efficient and economic enhancer mix for PCR[J]. Biochem Biophys Res Commun，2006，347(3)：747－751.
[12] Hung T，Mak K，Fong K. A specificity enhancer for polymerase chain reaction[J]. Nucleic Acids Res，1990，18(16)：4953.
[13] Bustin S A，Benes V，Garson J A，*et al*. The MIQE guidelines：minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments[J]. Clin Chem，2009，55(4)：611－622.

（收稿：2010-11-22 修回：2011-01-02）
（编辑 张 维）

文章编号：1000-5404(2011)13-1327-01

个案与短篇

通脉糖眼明胶囊对糖尿病视网膜病变患者血管内皮生长因子水平的影响

徐寒松[1]，孔德明[1]，向 慧[2]（550003 贵阳，贵阳中医学院第二附属医院内分泌科[1]；550002 贵阳，贵州省人民医院心理科[2]）

【关键词】 通脉糖眼明胶囊；糖尿病视网膜病变；血管内皮生长因子
【中图法分类号】 R285.6 【文献标志码】 B

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy，DR)是糖尿病常见的微血管并发症，是糖尿病患者致盲的主要原因之一，多项研究表明，血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)在 DR 的发生、发展中起重要作用[1]，血浆 VEGF 增高可通过多种途径破坏血-视网膜屏障，导致视网膜微血管通透性增高、渗出增加及视网膜水肿，进一步刺激视网膜内皮细胞增殖，最终导致视网膜新生血管形成及纤维增生，促进视网膜病变发生、发展。我们前期研究采用通脉糖眼明胶囊对 DR 进行防治，疗效显著[2]。本研究旨在通过观察通脉糖眼明胶囊对 DR 患者 VEGF 水平影响，探讨通脉糖眼明胶囊治疗 DR 的作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2010 年 1 月至 2010 年 12 月住院的 DR 患者 68 例，男性 28 例，女性 40 例，年龄 39～61(46.0±4.8)岁，病程(5.8±1.6)年。糖尿病诊断符合 1999 年 WHO 制定的标准，DR 诊断符合 1985 年中华医学会眼科分会制定的标准，Ⅰ期 20 例，Ⅱ期 38 例，Ⅲ期 10 例；将患者分为通脉糖眼明胶囊治疗组 36 例，对照组 32 例，两组患者性别、年龄、糖尿病病程、视网膜病变程度等具有可比性($P>0.05$)。两组均在严格饮食和运动治疗的基础上，给予胰岛素治疗使血糖控制达标后纳入实验，同时通脉糖眼明胶囊治疗组给予通脉糖眼明胶囊(贵阳中医学院第二附属医院药物制剂室提供。250 mg/粒。批号：090124)口服，每次 750 mg，3 次/d，共治疗 8 周。对照组给予常规控制血糖及改善微循环治疗。另择体检健康者 30 例为正常组，男性 12 例，女性 18 例，年龄 39～58 (47.0±3.9)岁。3 组年龄、性别、血压、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)比较无统计学差异($P>0.05$)；通脉糖眼明胶囊治疗组和对照组患者糖尿病病程、视网膜病变程度、治疗前后糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)水平比较无统计学差异($P>0.05$)。

本试验经医院伦理委员会批准，患者已经签署知情同意书。

1.2 方法

3 组分别于治疗前后经禁食 8～12 h 于次日空腹抽静脉血检测 VEGF、FBG、HbA1c、TC、TG。采用酶联免疫吸附试验法检测 VEGF，试剂盒购自 R&D 公司，按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 14.0 统计软件，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，各组均数间比较行方差分析。

2 结果

68 例 DR 患者治疗前 VEGF 水平[治疗组(182.6±26.5)μg/L，对照组(179.3±25.2)μg/L]与正常组[(67.9±12.6)μg/L]比较显著升高($P<0.01$)；治疗 8 周后 VEGF 水平较治疗前下降($P<0.01$)；其中治疗组 VEGF 水平[(116.4±21.39)μg/L]下降尤为显著，与对照组[(137.5±24.7)μg/L]相比差异显著($P<0.01$)。

(下转 1332 页)

【通信作者】 徐寒松，E-mail：xuhansong911@163.com

and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis[J]. APMIS, 1988, 96(5): 379-394.
[18] Rapp P R, Gallagher M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(18): 9926-9930.
[19] Rasmussen T, Schliemann T, Sorensen J C, *et al*. Memory impaired aged rats: no loss of principal hippocampal and subicular neurons [J]. Neurobiol Aging, 1996, 17(1): 143-147.
[20] Jahn R, Schiebler W, Ouimet C, *et al*. A 38, 000-dalton membrane protein (p38) present in synaptic vesicles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985, 82(12): 4137-4141.
[21] Wiedenmann B, Franke W W. Identification and localization of synaptophysin, an integral membrane glycoprotein of Mr 38, 000 characteristic of presynaptic vesicles[J]. Cell, 1985, 41(3): 1017-1028.
[22] Chen K S, Masliah E, Mallory M, *et al*. Synaptic loss in cognitively impaired aged rats is ameliorated by chronic human nerve growth factor infusion[J]. Neuroscience, 1995, 68(1): 19-27.
[23] Eastwood S L, Burnet P W, McDonald B, *et al*. Synaptophysin gene expression in human brain: a quantitative in situ hybridization and immunocytochemical study[J]. Neuroscience, 1994, 59(4): 881-892.
[24] Terry R D, Masliah E, Salmon D P, *et al*. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment[J]. Ann Neurol, 1991, 30(4): 572-580.
[25] DeKosky S T, Scheff S W, Styren S D. Structural correlates of cognition in dementia: quantification and assessment of synapse change [J]. Neurodegeneration, 1996, 5(4): 417-421.
[26] Long L H, Liu R L, Wang F, *et al*. Age-related synaptic changes in the CA1 stratum radiatum and spatial learning impairment in rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2009, 36(7): 675-681.
[27] Ypsilanti A R, Girao-da-Cruz M T, Burgess A, *et al*. The length of hippocampal cholinergic fibers is reduced in the aging brain[J]. Neurobiol Aging, 2008, 29(11): 1666-1679.
[28] Wang R, Tang Y, Feng B, *et al*. Changes in hippocampal synapses and learning-memory abilities in age-increasing rats and effects of tetrahydroxystilbene glucoside in aged rats[J]. Neuroscience, 2007, 149(4): 739-746.

(收稿:2010-11-22 修回:2010-12-23)
(编辑 邓强庭)

(上接1327页)

3 讨论

DR是糖尿病常见且严重的并发症之一。其病理改变包括视网膜毛细血管周细胞选择性的丢失、基底膜增厚、微血管瘤和新生血管形成等。DR的发病机制复杂,近来对DR的研究多关注于生长因子变化在其发病中的作用,而生长因子中最重要的因子是VEGF[3]。视网膜微循环障碍首先造成组织缺氧,进而通过不同途径增强VEGF的表达。VEGF与血管增生密切相关,在体内以旁分泌和自分泌方式发挥作用,广泛存在于眼、肾脏等多种组织,是目前所知最强的促血管内皮细胞生长的因子。在DR的发生、发展过程中,VEGF主要上调视网膜血管细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,促使白细胞广泛黏附于视网膜微血管,使内皮细胞之间的紧密连接受到破坏,进而引起血-视网膜的损伤;其次VEGF可加强主动运输,增加血-视网膜屏障渗透性;此外VEGF还增强细胞通透性,导致大分子物质如纤维蛋白原等进入细胞外基质,纤维蛋白凝胶形成增多,并支持基质细胞的内向生长,最终形成新生血管[1]。临床研究表明DR患者慢性高血糖可引起VEGF的高表达[4]。DR患者VEGF表达水平增高,且随着DR严重程度的增加,这种趋势越明显[5],我们的研究结果表明:DR患者血清的VEGF明显增高,与对照组比较差异有显著性,与上述研究结果一致,提示血清中的VEGF参与了DR的发生、发展,且与病情严重程度有密切关系,测定DR患者血清VEGF水平可能有助于评价视网膜病变的程度。糖尿病视网膜病变患者体内VEGF水平增高的机制目前尚不清楚,可能与视网膜缺氧及高血糖状态等有关[6]。

通脉糖眼明胶囊为本课题组研制的院内制剂,经多年临床使用,疗效显著,可以明显促进视网膜神经电生理的恢复,改善视网膜功能,方中以黄芪、生地、枸杞、女贞子等滋补肝肾、益气养阴以治其本;方中三七行血散瘀,青葙子清肝明目以治其标,全方合用,标本兼治,共奏益气养阴、明目退翳之功。有研究表明抑制VEGF表达,可以阻止早期血-视网膜屏障的破坏,本研究通过观察通脉糖眼明胶囊对DR患者血清VEGF水平的影响,探讨通脉糖眼明胶囊治疗DR的可能机制,结果显示:DR患者治疗前VEGF水平显著升高,与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗8周后VEGF水平下降,与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.01$);通脉糖眼明胶囊治疗组VEGF水平下降尤为显著,与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.01$),提示通脉糖眼明胶囊可能通过降低血清中VEGF水平,阻止早期血-视网膜屏障的破坏,从而延缓DR的发生、发展。

参考文献:

[1] Yamagishi S, Abe R, Jinnouchi Y, *et al*. Pigment epithelium-derived factor inhibits vascular endothelial growth factor-induced vascular hyperpermeability both in vitro and in vivo[J]. J Int Med Res, 2007, 35(6): 896-899.
[2] 徐寒松,孔德明,李雪梅,等. 通脉糖眼明胶囊治疗单纯型糖尿病性视网膜病变临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(9): 567-569.
[3] 韦旭,孙继玮. 影响2型糖尿病患者视网膜病变的临床因素分析[J]. 中国全科医学, 2008, 11(8B): 1482-1484.
[4] Grant M B, Afzal A, Spoerri P, *et al*. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2004, 13(10): 1275-1293.
[5] Cavusoglu A C, Bilgili S, Alaluf A, *et al*. Vascular endothelial growth factor level in the serum of diabetic patients with retinopathy[J]. Ann Ophthalmol (Skokie), 2007, 39(3): 205-208.
[6] Funatsu H, Yamashita H. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system[J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2003, 23(6): 495-501.

(收稿:2011-03-01 修回:2011-03-29)
(编辑 王小宴)