

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.25.003

 α -硫辛酸对糖尿病大鼠视网膜 VEGF 表达的影响及机制*胡辅华¹,许玉俊²,刘丽林³,季建⁴,于荣国⁴,李筱荣⁴(1.天津港口医院眼科 300456;2.天津港口医院急诊科 300456;3.天津市第五中心医院眼科 300456;
4.天津医科大学眼科医院眼科 300074)

[摘要] 目的 研究 α -硫辛酸(α -LA)对糖尿病大鼠视网膜病变及血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响及机制。方法 选择 72 只健康的雄性 Wistar 大鼠作为实验材料,将 72 只大鼠分为 4 组:空白对照组(A组)12 只,糖尿病模型组(B组)24 只, α -LA 治疗组(C组)24 只,葡萄糖干预组(D组)12 只,B~D 组大鼠按照 60 mg/kg 的剂量腹腔注射链脲佐菌素(STZ),C 组用 100 mg/kg 的 α -LA 灌胃,D 组用 5.0% 的葡萄糖溶液灌胃。比较各组大鼠的体质量、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、稳态胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、VEGF 表达、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)和 IL-6 水平,比较 B~D 组大鼠的 GR 分期。结果 72 h 后,B~D 组大鼠模型构建成功,A 组大鼠 FPG 为(4.57±0.15)mmol/L,B 组为(21.72±4.28)mmol/L,C 组为(21.54±4.96)mmol/L,D 组为(21.83±4.77)mmol/L,A 组与 B、C 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);A 组大鼠体质量(210.5±5.2)g,B 组(211.2±5.7)g,C 组(209.8±5.8)g,D 组(208.7±3.4)g,4 组的差异无统计学意义($P>0.05$)。4 组大鼠 4、8、12 周的体质量、FPG、FINS、HOMA-IR、VEGF 表达、SOD、GSH 和 IL-6 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。12 周后,B 组、C 组和 D 组大鼠的眼底镜检查 GR 分期差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 α -LA 的应用可以有效抑制大鼠视网膜 VEGF 的表达,这一作用可能与改善胰岛素抵抗、抑制慢性炎症和氧化应激多个环节相关。

[关键词] 糖尿病视网膜病变; α -硫辛酸;血管内皮生长因子**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)25-3463-03**The effect of α -lipoic acid on the retinal expression level of VEGF in rats with diabetes mellitus and mechanism***Hu Fuhua¹,Xu Yujun²,Liu Lilin³,Ji Jian⁴,Yu Rongguo⁴,Li Xiaorong⁴

(1. Department of Ophthalmology, Tianjin Harbor Hospital, Tianjin 300456, China; 2. Department of Emergency, Tianjin Harbor Hospital, Tianjin 300456, China; 3. Department of Ophthalmology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300456, China; 4. Department of Ophthalmology, Ophthalmological Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300074, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of α -lipoic acid on the retinal expression level of VEGF and diabetic retinopathy in rats with diabetes mellitus and mechanism. **Methods** Totally 72 Wistar rats were divided into 4 groups: 12 (control group) in group A, 24 in modeling group (group B), 24 in group treated with α -LA (group C) and 12 in high-glucose (group D). Group B to group D were given 60 mg/kg STZ through intraperitoneal injection, rats in group C were given 100 mg/kg α -LA and rats in group D were given 5.0% glucose solution. The body mass, FPG, FINS, HOMA-IR, expression level of VEGF, activity of SOD, GSH and IL-6 of 4 groups were compared by statistics. **Results** After 72 h, the FPG of group A was (4.57±0.15) mmol/L, that of group B was (21.72±4.28) mmol/L, that of group C was (21.54±4.96) mmol/L and that of group D was (21.83±4.77) mmol/L, the difference had statistical significance ($P<0.05$). The body mass of group A was (210.5±5.2) g, that of group B was (211.2±5.7) g, that of group C was (209.8±5.8) g and that of group D was (208.7±3.4) g, the difference had no statistical significance ($P>0.05$). The body mass, FPG, FINS, HOMA-IR, expression level of VEGF, activity of SOD, GSH and IL-6 among 4 groups at 4 w, 8 w and 12 w had statistical difference ($P<0.05$). After 12 w, the difference of GR stage among group B to group D had statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** α -LA can inhibit the expression of VEGF in rats with diabetes mellitus, which is related to its ability to reduce the oxidative stress and inflammation reaction, as well as to alleviate the insulin resistance.

[Key words] diabetic retinopathy; α -lipoic acid; vascular endothelial growth factor

随着我国经济水平和国民消费水平的提高,人民的饮食方式发生了改变,糖尿病的发病率也逐年增加^[1]。糖尿病视网膜病变是糖尿病的并发症之一,是糖尿病微血管病变的重要表现,是一种特异性的眼底改变,可严重影响患者的视力及生活质量,眼底镜下表现为新生血管的广泛形成^[2]。糖尿病视网膜病变的形成机制较为复杂,主要为血管内皮生长因子(VEGF)刺激内皮细胞增生和新生血管形成,这一过程与机体的氧化应

激反应相关^[3-4]。 α -硫辛酸(α -lipoic acid, α -LA)是一种作用较强的抗氧化剂,可以有效清除自由基,从而发挥其作用^[5]。本次研究应用 72 只 Wistar 大鼠作为研究对象,观察 α -LA 对糖尿病视网膜病变大鼠 VEGF 表达的影响及机制。

1 材料与方法**1.1 材料****1.1.1 实验动物** 选用 72 只健康的雄性 Wistar 大鼠作为实

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30973255)。 作者简介:胡辅华(1973—),本科,副主任医师,主要从事白内障、青光眼、眼底病研究工作。

验材料,体质量为 200~220 g,平均(210.4±6.2)g,由天津医科大学实验动物中心提供,合格证号 14-0212。将 72 只大鼠分为 4 组:空白对照组(A 组)12 只,糖尿病模型组(B 组)24 只, α -LA 治疗组(C 组)24 只,葡萄糖干预组(D 组)12 只。

1.1.2 药物 α -LA 注射液(南京新百药业有限公司,批号 20131107),链脲佐菌素(STZ, Sigma 公司,纯度大于 98.0%),0.5% 硫酸阿托品滴眼液(Alcon Laboratories Inc,批号:20140103)。

1.2 方法

1.2.1 模型构建及药物处理 所有大鼠均进行适应性喂养 1 周,B 和 C 组大鼠按照 60 mg/kg 的剂量腹腔注射 STZ(溶于 0.1 mol/L 的柠檬酸缓冲液,pH=4.5),72 h 后采大鼠尾静脉血测空腹血糖,血糖大于或等于 16.7 mmol/L 为糖尿病模型构建成功;A 组大鼠腹腔注射等量的柠檬酸缓冲液。4 组大鼠均进行常规饲养,C 组大鼠每天下午 3:00 用 100 mg/kg 的 α -LA 灌胃;A 组和 B 组大鼠于同一时刻用等量的生理盐水灌胃,D 组同一时间用等量的 5.0% 葡萄糖溶液灌胃。于 4、8、12 周分别测量各组生存大鼠的体质量和胰岛素抵抗。胰岛素抵抗:采用 7170A 全自动生化检测仪检测大鼠的空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS),计算稳态胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。HOMA-IR=FINS×FPG/22.5。比较各组大鼠的 FPG、FINS 和 HOMA-IR。

1.2.2 大鼠视网膜 VEGF 的表达 于 4、8、12 周分别从 A 组和 D 组随机挑选 4 只大鼠,B 和 C 组各随机挑选 8 只大鼠,观察视网膜的 VEGF 的表达,标本的制备方法如下:用 10.0% 的水合氯醛麻醉大鼠并在无菌条件下处死,摘取大鼠眼球,切除眼球前节,于显微镜下撕取大鼠的视网膜组织。组织切片用二甲苯脱蜡后用乙醇进行梯度水化,将切片放于柠檬酸缓冲液(10 mL,pH=6.0)微波修复抗原 5 min。用 3.0% 的过氧化氢处理切片,清除过氧化物酶活性。将一抗滴注在处理好的切片上,室温下静置 60 min;用 PBS 冲洗切片,滴加二抗后在 37℃ 水浴 1 h。兔抗鼠 VEGF 单克隆抗体(一抗,即用型)羊抗兔抗体(二抗,即用型)均由上海我武生物科技有限公司提供。用 PBS 冲洗切片后用二氨基联苯胺(DAB)溶液染色,之后用苏木精进行复染、切片脱水后封存。所有样本均分别进行 2 次染色和制片,显微镜下观察染色结果。免疫组织化学染色的评分结果^[6]如下:0 分,阴性(-),组织染色结果为阴性或仅有不到 5.0% 的细胞着色;1 分,弱阳性(+),5.0%~<25.0% 的细胞出现中等及以下的染色;2 分,阳性(++),25.0%~50.0% 的细胞出现中等程度的染色或 10.0%~50.0% 的细胞出现较强的染色;3 分,强阳性(+++),超过 50.0% 的细胞出现较强程度的染色。

1.2.3 大鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)和 IL-6 的检测 大鼠在处死前经颈静脉取血 2 mL,置于抗凝试管中,分离血清。SOD 检测采用氮蓝四唑(NBT)法,试剂盒由碧云天生物科技有限公司提供;GSH 和 IL-6 检测均采用 ELISA 检测,试剂盒由上海信裕生物科技有限公司提供。

1.2.4 眼底检查 第 12 周末,B~D 组大鼠在处死前进行眼底检查:大鼠滴注 0.5% 硫酸阿托品滴眼液进行散瞳后,在眼底镜下观察大鼠的视网膜新生血管的形成,评价标准如下^[7]: I 期表现为视网膜有微动脉瘤或存在小出血点;II 期表现为视网膜存在黄白色“硬性渗出”有或无出血斑;III 期表现为视网膜出现白色“软性渗出”,伴或不伴有出血斑,上述 IV~VI 为单纯型糖尿病视网膜病变。IV 期表现为视网膜出现新生血管,伴或

不伴有玻璃体出血;V 期为眼底检查出现新生血管和纤维增生;VI 期为在 V 期的基础上出现视网膜脱落,上述 IV~VI 为增殖型糖尿病视网膜病变。

1.3 统计学处理 使用 SPSS15.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较运用单因素方差分析,等级资料采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病大鼠的模型构建情况 72 h 后,B~D 组大鼠模型构建成功,B 组大鼠 FPG 为(21.72±4.28)mmol/L,C 组为(21.54±4.96)mmol/L,D 组为(21.83±4.77)mmol/L,差异无统计学意义($P>0.05$);A 组大鼠 FPG 为(4.57±0.15)mmol/L,与 B、C、D 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组大鼠体质量(210.5±5.2)g,B 组(211.2±5.7)g,C 组(209.8±5.8)g,D 组(208.7±3.4)g,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组大鼠体质量和胰岛素抵抗的变化 不同时刻各组大鼠的体质量、FPG、FINS 和 HOMA-IR 差异有统计学意义($P<0.05$)。C 组大鼠不同时刻的体质量、FPG、FINS 和 HOMA-IR 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠体质量和 FPG 的变化($\bar{x}\pm s$)

时间	体质量(g)	FPG(mmol/L)	FINS(μ U/mL)	HOMA-IR
4 周				
A 组	264.4±16.2	4.56±0.12	17.8±1.5	3.56±0.37
B 组	225.7±9.8	21.56±4.52	25.7±2.6	4.65±0.47
C 组	245.9±11.4 ^a	17.61±3.25 ^a	18.2±1.7	3.92±0.39 ^a
D 组	207.8±11.4	26.17±4.82	27.2±2.8	5.62±0.82
8 周				
A 组	275.6±17.8	4.67±0.23	17.6±1.4	3.54±0.32
B 组	235.6±11.2	23.44±4.67	25.5±2.7	4.67±0.52
C 组	259.8±13.5 ^a	15.42±1.34 ^a	18.5±1.4	3.88±0.35 ^a
D 组	220.7±8.5	28.82±2.77	27.5±2.9	5.67±0.79
12 周				
A 组	289.8±23.5	4.58±0.17	17.9±1.6	3.64±0.38 ^a
B 组	255.7±13.1	24.79±4.12	25.8±2.9	4.72±0.48
C 组	268.7±16.5 ^a	12.81±0.97 ^a	18.7±1.8	3.98±0.38
D 组	234.6±11.7	27.87±3.97	27.8±2.5	5.65±0.81

^a: $P<0.05$,大鼠不同时刻观察指标相互比较。

2.3 各组大鼠的 SOD、GSH 和 IL-6 水平变化 不同时刻的各组大鼠的 SOD、GSH 和 IL-6 水平具有统计学差异($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠的 SOD、GSH 和 IL-6 水平变化($\bar{x}\pm s$)

时间	SOD(U/L)	GSH(mmol/L)	IL-6(ng/L)	VEGF
4 周				
A 组	120.9±8.9	17.2±2.5	5.2±0.5	0.2±0.1
B 组	72.5±2.6	11.7±0.9	7.7±0.8	2.3±0.4
C 组	89.7±3.5	13.7±0.8	6.4±0.5	1.7±0.3 ^a
D 组	67.5±1.7	9.9±0.6	7.9±0.6	2.7±0.1 ^a
8 周				

续表 2 各组大鼠的 SOD、GSH 和 IL-6 水平变化($\bar{x} \pm s$)

时间	SOD(U/L)	GSH(mmol/L)	IL-6(ng/L)	VEGF
A 组	120.4±11.2	17.1±1.9	5.1±0.6	0.1±0.1
B 组	74.6±3.1	11.4±1.0	8.4±1.0	2.7±0.3
C 组	98.7±2.9	14.5±1.1	6.2±0.3	1.5±0.2 ^a
D 组	65.9±1.2	10.0±0.5	9.1±0.9	2.9±0.2 ^a
12 周				
A 组	121.5±7.9	17.8±1.7	5.4±0.6	0.3±0.1
B 组	73.6±2.8	11.5±0.9	8.5±0.9	2.8±0.5
C 组	109.5±3.7	15.9±1.2	5.9±0.7	—
D 组	55.9±1.6	10.1±0.4	10.2±1.5	—

^a: $P < 0.05$, 大鼠不同时刻的观察指标相互比较。—: 此项无数据。

2.4 各组大鼠的 VEGF 免疫组织化学染色评分 不同时刻的各组大鼠免疫组织化学染色评分差异有统计学意义($P < 0.05$), C 组和 D 组大鼠不同时刻的免疫组织化学染色评分差异有统计学意义($Z = 7.342, P < 0.05$)。见表 2。

2.5 糖尿病大鼠的眼底检查结果 12 周末, B、C、D 组大鼠的眼底镜检查 GR 分期结果差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同 GR 分期糖尿病大鼠的眼底检查结果(n)

组别	I 期	II 期	III 期	IV 期	V 期	VI 期
B 组	0	1	3	2	1	1
C 组	2	3	2	1	0	0
D 组	0	0	0	0	1	3

3 讨 论

随着生活水平的提高和饮食结构的改变, 我国糖尿病的发生率逐渐提高, 给我国的医疗卫生事业带了极大的负担。糖尿病患者可出现多种并发症, 其中糖尿病视网膜病变是糖尿病微血管病变的最典型表现之一, 可分为单纯型和增殖型, 后者引起失明的可能性更大, 增殖型突出表现为视网膜新生血管和纤维组织的形成, 部分患者甚至出现视网膜的脱落, 患者可出现视力的严重下降甚至失明^[8]。

研究发现, 糖尿病患者视网膜新生血管形成与视网膜组织中 VEGF 的表达和对血管内皮细胞的诱导作用密切相关, 上述过程与糖尿病患者的氧化应激反应密切相关。因此作为一种多功能的强效抗氧化剂, α -LA 在糖尿病视网膜病变的防治中具有一定的应用价值^[9]。本次研究中, 应用 72 只 Wistar 大鼠作为研究对象, 观察 α -LA 对糖尿病大鼠的视网膜病变和 VEGF 表达的影响。

实验应用 STZ 腹腔注射的方法构建糖尿病视网膜病变的大鼠模型, STZ 是一种 DNA 烷基化试剂, 对胰腺的胰岛 β 细胞具有较强的细胞毒性。STZ 可以诱发多种动物的糖尿病模型, 多用于大鼠和小鼠的糖尿病模型构建^[10]。经过 72 h 后, B~D 组大鼠出现明显的高血糖, 说明大鼠的糖尿病模型构建成功。

糖尿病视网膜病变发生的机制较为复杂, 涉及多种因素的共同作用, 糖尿病患者高血糖、血脂代谢异常和炎症反应共同

作用, 可以导致机体出现一系列的病理生理变化, 包括内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)活性的下降和一氧化氮的合成减少, 血管内皮损伤和氧化应激的^[11]。 α -LA 可以有效清除机体代谢差的活性氧物质及自由基、抑制脂质过氧化反应并改善 eNOS 活性, 减轻血管内皮的损伤。同时, α -LA 的应用可以改善机体的胰岛素抵抗, 发挥降血糖的作用^[12]。本次研究中, C 组患者的 HOMA-IR 明显低于 B 组和 D 组。

与 A 组大鼠相比, B~D 组的大鼠的 SOD、GSH 水平明显降低, 说明糖尿病的体内存在较强的氧化应激反应; C 组大鼠不同时刻的 SOD 活性和 GSH 水平均明显高于 B 组, 高于 D 组, 且随着时间的推移呈上升趋势, 说明 α -LA 可以有效清除大鼠体内的氧化活性物质。C 组视网膜组织 VEGF 表达水平较 D 组降低, 说明 α -LA 可以抑制 VEGF 蛋白在视网膜上的表达, 干预早期糖尿病视网膜病变的发生、发展。比较各组大鼠的 IL-6 水平, 不同时刻 C 组的炎症反应程度低于 B、D 组。

大量研究发现, 糖尿病视网膜病变患者视网膜的 VEGF 表达水平升高^[13], 高血糖可以激活蛋白激酶 C 介导的信号传导通路从而活化 NADPH 氧化酶, 激活的 NADPH 氧化酶可以直接诱导活性氧的产生并上调 VEGF 的表达水平^[14]; 同时, 高血糖的刺激可以导致视网膜微小血管的损伤, 导致供血供氧的不足, 缺氧状态可促进 VEGF 的表达和新生血管的形成^[15]。

综上所述, α -AL 的应用可以有效抑制大鼠视网膜 VEGF 的表达, 这一作用可能与改善胰岛素抵抗、抑制慢性炎症和氧化应激多个环节相关。同时, 研究中, C 组 α -AL 治疗大鼠的 VEGF 水平仍轻微高于 A 组健康大鼠, 提示糖尿病视网膜病变可能与多个环节调控相关。

参考文献

- [1] 翁建平. 对糖尿病流行病学、循证医学及基础研究的探索[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31(2): 166-171, 178.
- [2] Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008[J]. JAMA, 2010, 304(6): 649-656.
- [3] 郝海燕, 付蓉花, 卢振威, 等. α -硫辛酸对早期糖尿病性视网膜病变大鼠视网膜组织血管内皮生长因子和蛋白激酶-C 表达的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2009, 44(6): 1201-1204.
- [4] Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010, 248(7): 915-930.
- [5] Inman DM, Lambert WS, Calkins DJ, et al. α -Lipoic acid antioxidant treatment limits glaucoma-related retinal ganglion cell death and dysfunction[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65389.
- [6] 董宇, 崔治华, 宋鄂, 等. 糖尿病性视网膜病变血管内皮生长因子与糖基化终末产物的关系[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(14): 2693-2695.
- [7] 胡利, 李东豪, 陈慧. 糖尿病患者血糖控制相关因素与糖尿病视网膜病变发生的关系[J]. 中华眼底病杂志, 2011, 27(3): 210-213.
- [8] Moradian S, Ahmadi H, Malihi M, et al. (下转第 3469 页)

竭对照组大鼠 TNF- α 水平较健康对照组大鼠明显升高,而 IL-10 表达减少,这也提示炎症参与心肌重构的机制。通过检测血清及心肌组织中 TNF- α 、IL-10 发现,坚持长期使用 rhBNP 治疗能明显降低促炎因子 TNF- α 水平,增加抗炎因子 IL-10 表达。根据大鼠血流动力学及 LVAW、LVMI、SI 的结果,本研究考虑 rhBNP 可能通过影响炎症因子分泌,维持细胞因子网络的平衡状态,改善炎症,从而改善心肌重构。

综上所述,长期使用 rhBNP 可改善慢性心力衰竭的心室重构,并进一步改善心功能,其对炎症细胞因子网络的正向调控作用可能是其改善心肌重构的分子机制之一,本研究对其使用剂量进行了初步探讨,但其临床应用仍需更大样本量实验及临床试验进行摸索,同时其对其他脏器的毒副作用也需要进一步探索。

参考文献

- [1] 刘尊齐,崔连群.慢性心力衰竭患者血清肌钙蛋白 I 与心肌重构的相关性研究[J].中华心血管病杂志,2006,34(5):437-439.
- [2] Sano H, Kasama S, Fujimoto S, et al. Effects of statin therapy on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with chronic heart failure: a propensity score-matched analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(27):e214.
- [3] He JG, Chen YL, Huang YY, et al. Effect of long-term B-type natriuretic peptide treatment on left ventricular remodeling and function after myocardial infarction in rats [J]. *Eur J of Pharmacol*, 2009, 602(1):132-137.
- [4] 樊冤桥,何建桂,陈艺莉,等.重组人脑利钠肽对大鼠心肌梗死后心室重构及功能的影响[J].中华心血管病杂志,2008,36(12):1097-1100.
- [5] 胡金涛,赵学忠,睢大员,等.重组人脑利钠肽对大鼠心肌梗死后心室重构的影响[J].中华老年医学杂志,2010,29(4):310-313.
- [6] Ahemed LA, El-Maraghy SA. Nicorandil ameliorates mitochondrial dysfunction in doxorubicin-induced heart failures in rats: possible mechanism of cardioprotection [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(9):1301-1310.

- [7] Fraccarollo D, Hu K, Galuppo P, et al. Chronic endothelin receptor blockade attenuates progressive ventricular dilation and improves cardiac function in rats with myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1997, 96(11):3963-73.
- [8] Fedak PW, Venna S, Weisel RD, et al. Cardiac remodeling and failure-From molecules to man (Part 1) [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2005, 14(1):1-11.
- [9] Hayashi E, Hosoda T. How do resident stem cells repair the damaged myocardium [J]. *World J Stem Cells*, 2015, 7(1):182-185.
- [10] Patel JB, Valencik ML, Pritchett AM, et al. Cardiac-specific attenuation of natriuretic peptide A receptor activity accentuates adverse cardiac remodeling and mortality in response to pressure overload [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(2):H777-784.
- [11] 重组人脑利钠肽多中心研究协作组.重组人脑利钠肽治疗心力衰竭安全性和疗效的开放性随机对照多中心临床研究[J].中华心血管病杂志,2011,39(1):305-308.
- [12] Libonati JR. Cardiac remodeling and function following exercise and angiotensin II receptor antagonism [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(8):3149-3154.
- [13] Nunes RB, Alves JP, Kessler LP, et al. Aerobic exercise improves the inflammatory profile correlated with cardiac remodeling and function in chronic heart failure rats [J]. *Clinics*, 2013, 68(6):876-882.
- [14] Bokhari FA, Shakoori TA, Butt A, et al. TNF-alpha: a risk factor for ischemic stroke [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2014, 26:111-114.
- [15] Tang TT, Yuan J, Zhu ZF, et al. Regulatory T cells ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 10(1):232.
- [16] Liu X, Wu Y, Zhu J, et al. Totally thoracoscopic repair of atrial septal defect reduces systemic inflammatory reaction and myocardial damage in initial patients [J]. *Eur J Med Res*, 2014, 19:13.

(收稿日期:2015-03-29 修回日期:2015-05-26)

(上接第 3465 页)

- al. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(12):1699-1705.
- [9] Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(2):1156-1163.
- [10] Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30(5):343-358.
- [11] 易茜璐,于明香.糖尿病视网膜病变的发病机制 [J]. *复旦学报:医学版*, 2010, 37(5):604-607.
- [12] Rochette L, Ghibu S, Richard C, et al. Direct and indirect antioxidant properties of α -lipoic acid and therapeutic po-

tential [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(1):114-125.

- [13] 陈庆中,张静楷,黄利明,等.血管内皮生长抑制因子在糖尿病视网膜病变患者血清及玻璃体中的变化 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(12):1163-1168.
- [14] Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4):893-899.
- [15] Hammes HP, Feng Y, Pfister F, et al. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression [J]. *Diabetes*, 2011, 60(1):9-16.

(收稿日期:2015-03-08 修回日期:2015-05-26)