

马钱苷减轻糖尿病视网膜病变大鼠视网膜
病变的研究

Research of loganin alleviates retinopathy in diabetic retinopathy rats

徐林丽^{1a}, 闫萌萌^{1b}, 刘岩岩^{1b},
张 艳^{1b}(1. 沧州医学高等专科学校, a. 外科教研室;
b. 内科教研室, 河北 沧州 061000)XU Lin-li^{1a}, YAN Meng-meng^{1b},
LIU Yan-yan^{1b}, ZHANG Yan^{1b}(1. a. Department of Surgical Teaching
and Research; b. Department of Internal
Medicine, Higher Vocational School
Cangzhou Medical College, Cangzhou
061000, Hebei Province, China)基金项目: 河北省沧州市重点研发指导基金资
助项目(192106021)作者简介: 徐林丽(1986-), 女, 硕士研究生, 讲
师, 主治医师, 主要从事糖尿病视网
膜病变的相关研究通信作者: 闫萌萌, 副主任医师
MP: 15503265590

E-mail: 392788439@qq.com

摘要:目的 探讨马钱苷对糖尿病视网膜病变(DR)大鼠视网膜病变的影响与机制。方法 通过注射链脲佐菌素及高糖高脂建立 DR 大鼠,并随机分为模型组(0.9% NaCl)、联合组[100 mg·kg⁻¹马钱苷+10 mg·kg⁻¹溶血磷脂酸(LPA)]和低、高剂量实验组(50 mg·kg⁻¹、100 mg·kg⁻¹马钱苷),另取10只正常大鼠为对照组(0.9% NaCl)。5组大鼠每天给药1次,连续6周。干预结束后,检测各组大鼠视网膜组织形态学、炎症因子和氧化应激水平、神经节细胞凋亡情况,以及视网膜组织中 Ras 同源基因家族成员 A(RhoA)和 Rho 相关的卷曲螺旋激酶(ROCK)蛋白的表达水平。结果 低、高剂量实验组和联合组、模型组、对照组的视网膜神经节细胞数分别为(19.75±1.90)、(24.32±2.15)、(17.80±1.94)、(15.44±1.65)和(28.30±2.02)个,白细胞介素-6水平分别为(85.67±8.61)、(68.88±6.91)、(98.52±9.88)、(108.24±10.83)和(62.08±6.22) ng·L⁻¹,肿瘤坏死因子-α水平分别为(150.24±15.11)、(110.38±11.06)、(186.94±18.77)、(200.05±20.08)和(105.34±10.55) ng·L⁻¹,丙二醛水平分别为(7.52±0.78)、(4.76±0.48)、(9.52±0.96)、(10.85±1.09)和(4.58±0.46) μmol·mg⁻¹,超氧化物歧化酶活性分别为(62.05±6.21)、(78.22±7.83)、(52.11±5.23)、(50.21±5.04)和(79.61±7.98) U·mg⁻¹,神经节细胞凋亡率分别为(12.71±1.06)%、(6.98±0.93)%、(14.69±1.30)%、(19.50±1.42)%和(2.15±0.38)%,RhoA 蛋白相对表达水平分别为0.81±0.09、0.42±0.05、1.08±0.11、1.16±0.12和0.38±0.04,ROCK 蛋白相对表达水平分别为1.28±0.13、0.77±0.08、1.72±0.18、1.85±0.19和0.63±0.07;对照组、高剂量实验组、联合组的上述指标与模型组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 P<0.05)。结论 马钱苷可能通过抑制 RhoA/ROCK 途径的激活来抑制炎症和氧化应激反应,从而改善 DR 大鼠视网膜病变。

关键词: 马钱苷;糖尿病视网膜病变;Ras 同源基因家族成员 A;Rho 相关的卷曲螺旋激酶;氧化应激;炎症反应

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.014

中图分类号:R28 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)03-0366-06

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of loganin on retinopathy in diabetic retinopathy (DR) rats. **Methods** DR rats were established by injection of streptozotocin and high glucose and high fat. They were randomly grouped into model group (0.9% NaCl), experimental - L group, experimental - H group (50, 100 mg·kg⁻¹ loganin), combined group [100 mg·kg⁻¹ loganin + 10 mg·kg⁻¹ lysophosphatidic acid (LPA)] and 10 normal rats were taken as control group (0.9% NaCl). After the intervention, retinal histomorphology, the levels of inflammatory factors and oxidative stress, apoptosis of ganglion

cells, and the expression of Ras homologous gene family member A (RhoA) and Rho associated coiled coil – forming kinase (ROCK) proteins in retinal tissue were measured in turn. **Results** The number of retinal ganglion cells in experimental – L, – H groups, combined group, model group and control group were 19.75 ± 1.90 , 24.32 ± 2.15 , 17.80 ± 1.94 , 15.44 ± 1.65 and 28.30 ± 2.02 ; the levels of interleukin – 6 were (85.67 ± 8.61) , (68.88 ± 6.91) , (98.52 ± 9.88) , (108.24 ± 10.83) and (62.08 ± 6.22) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$; the levels of tumor necrosis factor – α were (150.24 ± 15.11) , (110.38 ± 11.06) , (186.94 ± 18.77) , (200.05 ± 20.08) and (105.34 ± 10.55) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$; the levels of malondialdehyde were (7.52 ± 0.78) , (4.76 ± 0.48) , (9.52 ± 0.96) , (10.85 ± 1.09) and (4.58 ± 0.46) $\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1}$; the superoxide dismutase activities were (62.05 ± 6.21) , (78.22 ± 7.83) , (52.11 ± 5.23) , (50.21 ± 5.04) and (79.61 ± 7.98) $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$; the apoptosis rates of ganglion cells were $(12.71 \pm 1.06)\%$, $(6.98 \pm 0.93)\%$, $(14.69 \pm 1.30)\%$, $(19.50 \pm 1.42)\%$ and $(2.15 \pm 0.38)\%$; the relative expression levels of RhoA protein were 0.81 ± 0.09 , 0.42 ± 0.05 , 1.08 ± 0.11 , 1.16 ± 0.12 and 0.38 ± 0.04 ; the relative expression levels of ROCK protein were 1.28 ± 0.13 , 0.77 ± 0.08 , 1.72 ± 0.18 , 1.85 ± 0.19 and 0.63 ± 0.07 , respectively. Compared with the model group, the above indexes of the control group, experimental – H group and combination group had statistical significance (all $P < 0.05$). **Conclusion** Loganin may improve retinopathy in DR rats by inhibiting the activation of RhoA/ROCK pathway, inhibiting inflammation and oxidative stress response.

Key words: loganin; diabetic retinopathy; Ras homologous gene family member A; Rho associated coiled coil – forming kinase; oxidative stress; inflammatory response

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种与糖尿病相关的常见微血管并发症, 可导致患者失明。研究表明, 视网膜神经损伤会导致视网膜层变薄和神经元功能丧失, 为 DR 的关键因素^[1]。马钱苷是一种环烯醚萜苷, 具有抗氧化、抗炎和降血糖等作用^[2], 其在初级中脑神经元中可以减轻神经细胞凋亡、神经元损伤和氧化应激, 对糖尿病周围神经病变也具有一定的改善作用^[3]。Ras 同源基因家族成员 A (Ras homologous gene family member A, RhoA) 是一种广泛表达的细胞质蛋白。研究显示, Rho 相关的卷曲螺旋激酶(Rho associated coiled coil – forming kinase, ROCK)是 RhoA 的主要下游蛋白, RhoA/ROCK 通路激活是高糖诱导的视网膜内皮细胞功能障碍的原因^[4]。马钱苷可以通过抑制 RhoA/ROCK 途径的激活发挥神经保护作用^[5]。本研究旨在探索马钱苷对 DR 大鼠视网膜病变的影响及相关作用机制。

材料与方法

1 材料

动物 SPF 级雄性 Sprague – Dawley 大鼠, 鼠龄 6 周, 体质量 200 ~ 250 g, 购自长沙市天勤生物技术有限公司。动物生产许可证号: SCXK(湘)2019 – 0014。本实验经沧州医学高等专科学校动物伦理委员会批准(伦理批号: 202205004)。

药品与试剂 马钱苷, 规格: 每瓶 20 mg, 批号:

190924, 成都普菲德生物技术有限公司生产; 链脲佐菌素, 规格: 每瓶 50 mg, 批号: S0130, 溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA; RhoA 激活剂), 规格: 每瓶 5 mg, 批号: L7260, 均由美国 Sigma – Aldrich 公司生产。TUNEL 凋亡试剂盒, 美国 Promega 公司生产; 白细胞介素(interleukin, IL) – 6、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) – α 、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 均由上海信裕生物科技有限公司生产; RhoA、ROCK、神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)一抗, 均由英国 Abcam 公司生产。

仪器 Micron IV 小动物视网膜影像系统, 美国 Phoenix Research Labs 公司产品; iMark680 多功能酶标仪, 美国 Bio – Rad 公司产品; BX61 电动显微镜, 日本 Olympus 公司产品。

2 实验方法

2.1 模型构建

大鼠适应性喂养后, 禁食 24 h 后随机分为对照组(腹腔注射等体积的磷酸盐缓冲盐水, 普通饲料喂养; 10 只)和造模组(腹腔内注射 $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 链脲佐菌素 + 高糖高脂饲料喂养 4 个月)。当大鼠眼底出现微血管荧光素渗漏、动静脉异常、毛细管扩张、视网膜出血等, 视为 DR 建模成功^[6]。

2.2 动物分组与给药方法

将造模成功的 40 只大鼠随机分为模型组、联合组和低、高剂量实验组, 每组 10 只。根据参考文

献[7]和预实验结果确定体内给药剂量,低、高剂量实验组分别灌胃给予50、100 mg·kg⁻¹马钱苷;联合组灌胃给予100 mg·kg⁻¹马钱苷+腹腔注射10 mg·kg⁻¹ LPA^[8];模型组和对照组均灌胃给予等体积的0.9% NaCl。5组大鼠每天给药1次,连续6周。

2.3 眼底荧光素血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)检测视网膜血管生成情况^[6]

在检查开始前,大鼠眼睛滴入复方托吡卡胺进行瞳孔扩张,滴入 Genteal Tears 凝胶防止角膜干燥,给予100 g·L⁻¹的荧光素钠染料(剂量为1 mL·kg⁻¹)腹腔内注射。注射后30 s拍摄FFA图像,观察大鼠右眼荧光素渗漏和新生血管生成情况。

2.4 酶联免疫吸附试验法检测大鼠血清中炎症因子及视网膜组织中氧化应激指标变化^[9]

用50 mg·kg⁻¹戊巴比妥钠麻醉大鼠,取腹部主动脉血,离心备用;取出双侧眼球,一侧多聚甲醛组织固定待用;另一侧剪除角膜,除去玻璃体、眼前节,钝性分离视网膜,将组织匀浆留储备用。将血清和视网膜组织匀浆液分别离心取上清液,用酶联免疫吸附试验法检测血清中IL-6、TNF-α水平以及视网膜组织中MDA水平、SOD活性。

2.5 苏木精-伊红染色法检测视网膜组织形态学^[9]

将在甲醛中固定24 h的组织进行石蜡包埋,制备3 μm厚的组织切片,并进行苏木精和伊红染色,在显微镜下进行观察,从每个切片中随机选择5个不重复视野,分别计数视网膜神经节细胞个数,取平均值,用来评价视网膜病变程度。

2.6 免疫组化检测视网膜组织中GFAP蛋白的表达情况^[10]

大鼠视网膜组织包埋在石蜡中并制备切片,通过一系列递增的乙醇浓度脱水后,加入血清封闭抗体以及一抗、二抗,用DAB显色后,苏木精复染,用Image J软件分析GFAP阳性表达率。

2.7 TUNEL法检测神经节细胞的凋亡情况^[11]

大鼠视网膜组织常规制备切片,组织切片置于载玻片上,并用二甲苯和系列浓度的乙醇进行脱蜡,按照TUNEL试剂盒说明书的步骤进行TUNEL染色,然后在荧光显微镜下放大观察切片。在每个切片中随机选择5个高倍视野,用Image J软件对TUNEL阳性细胞进行计数,分析细胞凋亡率变化。

2.8 蛋白质印迹法检测视网膜组织中RhoA和ROCK蛋白的相对表达水平^[12]

在RIPA缓冲液中裂解视网膜组织,用BCA法检测总蛋白含量。用10%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白质,并固定在膜上,漂洗膜,室温下用含5%脱脂乳的TBST缓冲液处理1 h。将RhoA、ROCK的抗体置于膜上孵育过夜;第2天,加入辣根过氧化物酶缀合的二抗孵育,用ECL化学发光法曝光,通过图像分析系统检查蛋白质印迹带,用Image J软件进行定量分析,其中β-actin为内参。

3 统计学处理

用SPSS 27.0软件进行统计分析。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析,以SNK-q检验进一步两两比较。

结 果

1 5组大鼠视网膜血管生成情况

低、高剂量实验组分别给予50、100 mg·kg⁻¹马钱苷;联合组给予100 mg·kg⁻¹马钱苷+10 mg·kg⁻¹ LPA;模型组和对照组均给予等体积的0.9% NaCl。

FFA结果显示:对照组大鼠视网膜血管分布均匀,无荧光素渗漏;模型组大鼠可见明显的荧光素渗漏,且眼底新生血管较多;低、高剂量实验组的荧光素渗漏面积均较模型组减少,且眼底新生血管数量均较模型组下降;联合组的荧光素渗漏面积和新生血管数量均高于高剂量实验组。结果见图1。

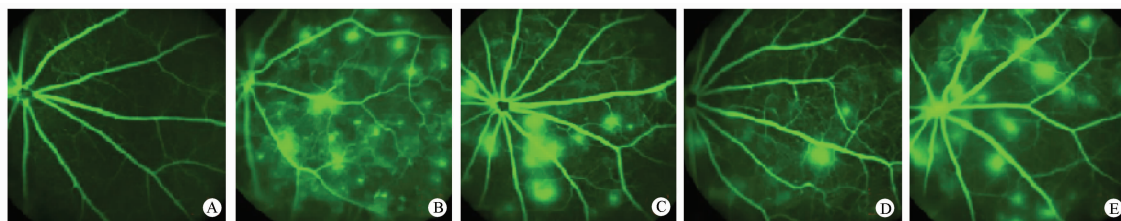


图1 各组大鼠视网膜血管生成情况

Figure 1 Retinal angiogenesis of rats in each group

A: Control group, 0.9% NaCl; B: Model group, 0.9% NaCl; C, D: Experimental - L, - H groups, 50, 100 mg·kg⁻¹ loganin, respectively; E: Combined group, 100 mg·kg⁻¹ loganin + 10 mg·kg⁻¹ lysophosphatidic acid (LPA).

2 5组大鼠血清中炎症因子及组织中氧化应激水平的变化

模型组与对照组相比,视网膜组织中MDA水平以及血清中IL-6、TNF- α 水平均显著增加,视网膜组织中SOD活性显著下降,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);低、高剂量实验组与模型组相比,视网膜组织中MDA水平以及血清中IL-6、TNF- α 水平均显著降低,视网膜组织中SOD活性均显著增加,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);联合组与高剂量实验组相比,视网膜组织中MDA水平以及血清中IL-6、TNF- α 水平均显著增加,视网膜组织中SOD活性显著下降,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结果见表1。

3 5组大鼠视网膜组织病理改变情况

低、高剂量实验组和联合组、模型组、对照组的视网膜组织中神经节细胞数分别为(19.75 ± 1.90)、(24.32 ± 2.15)、(17.80 ± 1.94)、(15.44 ± 1.65)和(28.30 ± 2.02)个。对照组视网膜神经节细胞整齐排列、细胞核明显,未见空泡;模型组与对照组比较,视网膜神经节细胞胞体紊乱,神经纤维层及内核层萎缩变薄,空泡增加,视网膜神经节细胞数显著减少($P < 0.05$);低、高剂量实验组与模型组比较,视网膜内层视网膜结构得到改善,视网膜神经节细胞数均显著增加(均 $P < 0.05$);联合组与高剂量实验组比较,视网膜内层视网膜结构排布紊乱,视网膜神经节细胞数显著减少($P < 0.05$)。结果见图2。

4 5组大鼠视网膜组织GFAP蛋白表达情况的比较

低、高剂量实验组和联合组、模型组、对照组视网膜组织中GFAP阳性表达率分别为(21.34 ± 2.15)%、(14.28 ± 1.44)%、(31.74 ± 3.19)%、(32.61 ± 3.28)%和(9.18 ± 0.92)%。模型组与对照组相比,GFAP阳性表达率显著增加($P < 0.05$);低、高剂量实验组与模型组相比,GFAP阳性表达率均显著降低(均 $P < 0.05$);联合组与高剂量实验组相比,GFAP阳性表达率显著增加($P < 0.05$)。

5 5组大鼠视网膜组织中神经节细胞凋亡情况的比较

低、高剂量实验组和联合组、模型组、对照组视网膜组织中神经节细胞凋亡率分别为(12.71 ± 1.06)%、(6.98 ± 0.93)%、(14.69 ± 1.30)%、(19.50 ± 1.42)%和(2.15 ± 0.38)%。模型组与对照组相比,细胞凋亡率显著增加($P < 0.05$);低、高剂量实验组与模型组相比,细胞凋亡率均显著降低(均 $P < 0.05$);联合组与高剂量实验组相比,细胞凋亡率显著增加($P < 0.05$)。

6 5组大鼠视网膜组织中RhoA、ROCK蛋白相对表达水平的比较

低、高剂量实验组和联合组、模型组、对照组视网膜组织中RhoA蛋白相对表达水平分别为 0.81 ± 0.09 、 0.42 ± 0.05 、 1.08 ± 0.11 、 1.16 ± 0.12 和 0.38 ± 0.04 , ROCK蛋白相对表达水平分别为 1.28 ± 0.13 、 0.77 ± 0.08 、 1.72 ± 0.18 、 1.85 ± 0.19 和 0.63 ± 0.07 。模型组与对照组相比,视网膜组织中RhoA、ROCK蛋白相对表达水平均显著增加(均

表1 各组大鼠血清中炎症因子及组织中氧化应激的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum inflammatory factors and tissue oxidative stress in rats of all groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	IL-6($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	MDA($\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1}$)	SOD($\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$)
Control	10	62.08 ± 6.22	105.34 ± 10.55	4.58 ± 0.46	79.61 ± 7.98
Model	10	$108.24 \pm 10.83^*$	$200.05 \pm 20.08^*$	$10.85 \pm 1.09^*$	$50.21 \pm 5.04^*$
Experimental-L	10	$85.67 \pm 8.61^\#$	$150.24 \pm 15.11^\#$	$7.52 \pm 0.78^\#$	$62.05 \pm 6.21^\#$
Experimental-H	10	$68.88 \pm 6.91^{\#\Delta}$	$110.38 \pm 11.06^{\#\Delta}$	$4.76 \pm 0.48^{\#\Delta}$	$78.22 \pm 7.83^{\#\Delta}$
Combined	10	$98.52 \pm 9.88^\Delta$	$186.94 \pm 18.77^\Delta$	$9.52 \pm 0.96^\Delta$	$52.11 \pm 5.23^\Delta$

IL-6; Interleukin-6; TNF- α ; Tumor necrosis factor- α ; MDA; Malondialdehyde; SOD; Superoxide dismutase; Compared with control group, $^*P < 0.05$; Compared with model group, $^\#P < 0.05$; Compared with experimental-L group, $^\Delta P < 0.05$; Compared with experimental-H group, $^\Delta P < 0.05$.

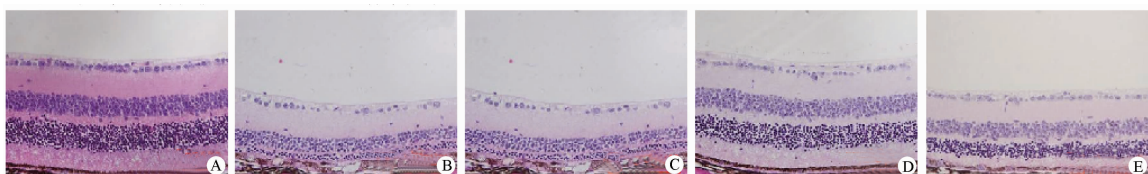


图2 大鼠视网膜组织病理改变(苏木精-伊红, $\times 200$)

Figure 2 Changes of retinal histomorphology in each group of rats (hematoxylin-eosin, $\times 200$)

A-E refer to figure 1.

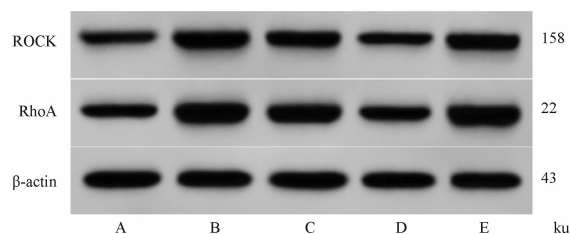


图3 各组大鼠视网膜组织中 Ras 同源基因家族成员 A (RhoA) 和 Rho 相关的卷曲螺旋激酶 (ROCK) 蛋白的表达水平

Figure 3 Expression of Ras homologous gene family member A (RhoA) and Rho associated coiled coil-forming kinase (ROCK) proteins in retinal tissues of rats in each group

A-E refer to figure 1.

$P < 0.05$);低、高剂量实验组与模型组相比,视网膜组织中 RhoA、ROCK 蛋白相对表达水平均显著降低(均 $P < 0.05$);联合组与高剂量实验相比,视网膜组织中 RhoA、ROCK 蛋白相对表达水平均显著增加(均 $P < 0.05$),见图3。

讨 论

DR 被广泛认为是一种神经血管疾病,是糖尿病并发症之一。高血糖会引起活性氧水平上升,内源抗氧化物质水平下降,产生氧化应激,并诱导炎症反应,导致糖尿病患者视网膜的损伤,从而导致 DR,是患者视力受损及下降的重要原因^[13],因此抑制炎症和氧化应激反应对于预防及治疗 DR 至关重要。马钱苷具有神经保护作用,其可以通过调节神经炎症和相关细胞死亡,防止慢性压迫损伤诱发的神经病理性疼痛^[14]。据报道,在高糖诱导的 DR 细胞模型中, $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 和 IL-6 水平升高^[15];且促炎因子(如 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6)的大量释放可以促进 DR 小鼠的视网膜细胞凋亡和血管生成,抑制炎症因子表达,从而改善 DR 病情^[16]。此外,糖尿病视网膜中氧化应激水平增加被认为是糖尿病神经变性的机制之一,同时又会导致各种炎症细胞因子的激活,加速神经损伤^[17]。在高糖条件下,视网膜组织产生大量活性氧,诱导氧化应激,其中,MDA 可以增加视网膜细胞的通透性,导致视网膜氧化损伤;SOD 可以阻断氧自由基造成的细胞损害^[18-19]。GFAP 为一种中间丝结构蛋白,其表达上调可以损坏视网膜神经元^[20]。本研究发现,DR 大鼠炎症因子($\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 水平均升高)及氧化应激水平(MDA 水平升高,SOD 活性下降)均显著改变,视网膜组织形态被破坏,细胞凋亡及 GFAP 阳性表达增加,提示 DR 引发的视网膜神经损伤发生与氧化应激、细胞凋亡及炎症反应有关。但经

马钱苷干预后,视网膜组织形态得到缓解,上述指标亦均得到明显改善,提示马钱苷可能通过抗氧化、抗凋亡以及抗炎作用减轻 DR 大鼠的视网膜病变。

RhoA 是小 GTP 酶蛋白的 Rho 家族中最著名的成员之一。ROCK 是 RhoA 的下游效应分子,当 RhoA 被激活,ROCK 接受其活化信号,进而介导其下游一系列蛋白的磷酸化反应,调控细胞增殖、分化、炎症、运动及凋亡等关键过程^[21]。研究表明,ROCK 表达会激活糖尿病视网膜炎症信号通路,阻断其表达有助于减弱炎症信号通路的上调^[22]。本研究发现,DR 大鼠视网膜组织中 RhoA、ROCK 表达上调,视网膜组织形态被破坏,提示 RhoA/ROCK 信号通路激活可能会刺激 DR 大鼠视网膜病变,与先前研究相吻合^[22-23]。在给予马钱苷治疗后,RhoA、ROCK 表达降低,DR 大鼠视网膜病变得改善,表明马钱苷可能通过抑制 RhoA/ROCK 通路发挥抗氧化、抗凋亡以及抗炎作用,进而改善 DR 大鼠视网膜病变。为进一步验证该结论,本实验组以通路激活药 LPA 进行反向验证,结果发现,LPA 逆转了马钱苷对 DR 大鼠视网膜病变的改善作用,表明马钱苷改善 DR 大鼠视网膜病变的作用可能与抑制 RhoA/ROCK 通路有关。

本研究提示,马钱苷可通过抑制 RhoA/ROCK 通路,抑制炎症反应和氧化应激,从而改善 DR 大鼠视网膜病变。这为 DR 治疗提供了参考,后续将通过设置通路特异性抑制药,并对通路蛋白磷酸化表达展开讨论以深入研究相关机制。

参考文献:

- [1] 张博,李凤君,左中夫. 神经调节蛋白-1 对早期糖尿病大鼠视网膜病变神经损伤的保护作用[J]. 神经损伤与功能重建, 2019,14(11):544-546,556.
- [2] CHEN Y, CHEN J, JIANG M, et al. Loganin and catalpol exert cooperative ameliorating effects on podocyte apoptosis upon diabetic nephropathy by targeting AGEs-RAGE signaling [J]. *Life Sci*, 2020,252(1):117653-117684.
- [3] CHENG Y C, CHU L W, CHEN J Y, et al. Loganin attenuates high glucose-induced schwann cells pyroptosis by inhibiting ROS generation and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cells*, 2020,9(9):1948-1965.
- [4] ZHAO H, KONG H, WWANG W, et al. High glucose aggravates retinal endothelial cell dysfunction by activating the RhoA/ROCK1/pMLC/Connexin43 signaling pathway [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(8):22-24.
- [5] TSENG Y T, LIN W J, CHANG W H, et al. The novel protective effects of loganin against 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neurotoxicity: Enhancement of neurotrophic signaling, activation of IGF-1R/GLP-1R, and inhibition of RhoA/ROCK

- pathway [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3):690—701.
- [6] 帅天姣, 王彤彤, 谢伟, 等. 黄芩苷调节 IL-33/ST2 信号通路对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜新生血管生成的影响[J]. 眼科新进展, 2022, 42(9):685—689.
- [7] 王璐, 付蓉, 巫玉娟. 马钱苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤神经保护作用及 Wnt/ β -catenin 通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(18):4531—4535.
- [8] 张涛, 毛治尉, 豆倩云, 等. 基于 RhoA/ROCK 通路探讨赤芍总苷对心肌梗死大鼠心肌凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5):1138—1142.
- [9] 祁珊珊, 何佳, 龚帅, 等. 黑米花青苷对糖尿病大鼠视网膜病变的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22):3751—3754, 3759.
- [10] 张佑靖, 杨明. 红景天苷通过激活 PI3K/AKT 通路抑制氧化应激和免疫炎症反应减轻糖尿病大鼠视网膜病变[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(5):404—409.
- [11] 段天梦, 贲莹, 张天雅, 等. 补阳还五汤对糖尿病大鼠视网膜病变线粒体途径细胞凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(17):2527—2531.
- [12] 胡玉荣, 乌格德乐胡, 包迪. 蒙成药额日敦-乌日勒对氧糖剥夺诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(6):800—803.
- [13] SADIKAN M Z, NASIR N A A, AGARWAL R, *et al.* Protective effect of palm oil-derived tocotrienol-rich fraction against retinal neurodegenerative changes in rats with streptozotocin-induced diabetic retinopathy [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4):556—570.
- [14] CHENG K I, CHANG Y C, CHU L W, *et al.* The iridoid glycoside loganin modulates autophagic flux following chronic constriction injury-induced neuropathic pain [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):15873—15885.
- [15] LUO R, LI L, HU Y X, *et al.* LncRNA H19 inhibits high glucose-induced inflammatory responses of human retinal epithelial cells by targeting *miR-19b* to increase SIRT1 expression [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(2):101—110.
- [16] ZHANG J, CHEN C, WU L, *et al.* Synoviolin inhibits the inflammatory cytokine secretion of Müller cells by reducing NLRP3 [J]. *J Mol Endocrinol*, 2022, 68(2):125—136.
- [17] JUNG K I, HAN JS, PARK C K. Neuroprotective effects of Nicotinamide (Vitamin B₃) on neurodegeneration in diabetic rat retinas [J]. *Nutrients*, 2022, 14(6):1162—1176.
- [18] WANG Y, ZHAI WL, YANG Y W. Association between NDRG2/IL-6/STAT3 signaling pathway and diabetic retinopathy in rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(7):3476—3484.
- [19] 康建芳, 孙昊, 冯军. 康柏西普联合依帕司他治疗糖尿病视网膜病变患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(9):1048—1051.
- [20] 罗影, 左中夫, 张俏, 等. 葛花总黄酮对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜 Müller 细胞的保护作用[J]. 眼科新进展, 2020, 40(11):1033—1037.
- [21] WANG Q, SHEN Z, QI G, *et al.* Thymol alleviates AGEs-induced podocyte injury by a pleiotropic effect via NF- κ B-mediated by RhoA/ROCK signalling pathway [J]. *Cell Adh Migr*, 2020, 14(1):42—56.
- [22] MOHAMMAD G, ALSHARIF H M, SIDDIQUEI M M, *et al.* Rho-associated protein kinase-1 mediates the regulation of inflammatory markers in diabetic retina and in retinal Müller cells [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(2):137—145.
- [23] WEI L, MO W, LAN S, *et al.* GLP-1 RA improves diabetic retinopathy by protecting the blood-retinal barrier through GLP-1R-ROCK-p-MLC signaling pathway [J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022(1):1861940—1861953.

(收稿日期 2024-07-26)

· 科学文摘 ·

远程缺血预适应预防心脏术后急性肾损伤的临床研究

引自: JIA P, *et al.* Effect of delayed remote ischemic preconditioning on acute kidney injury and outcomes in patients undergoing cardiac surgery: A randomized clinical trial [J/OL]. *Circulation*, 2024, 150(17):1366—1376.

复旦大学附属中山医院的 JIA 团队开展了一项前瞻性、单中心、双盲、随机对照试验,旨在评估远程缺血预适应(remote ischemic preconditioning, RIPC;在心脏手术前 24 h 实施)是否能够减少急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生率并改善高风险心脏手术患者的临床预后。所有患者均需要进行体外循环的择期心脏手术。将入选患者随机分为试验组(通过血压袖带在一侧上臂实施 4 个周期的 5 min 充气和 5 min 放气,于术前 24 h 完成)和对照组(模拟干预,即将袖带充气至 20 mmHg 后放气 4 个周期)。主要终点是心脏手术后前 7 d 内的 AKI 发生率。次要终点包括住院期间的肾替代治疗、AKI 尿液生物标志物和心肌损伤标志物的变化、重症监护病房住院时间和机械通气的持续时间,以及第 90 天非致死性心肌梗死、卒中和全因死亡的发生率。

该研究共纳入 509 例患者,平均年龄(65.2 ± 8.2)岁,其中,男性 348 人。试验组 254 例和对照组 255 例。试验组的 AKI 发生率为 27.2% (69 例/254 例),显著低于对照组的 35.3% (90 例/255 例),比值比为 0.68, 95% 置信区间为 0.47 ~ 1.00,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组在次要终点方面均无显著性差异。

该研究提示:在接受心脏手术的高风险患者中, RIPC 显著降低了 AKI 的发生率。

(戴荣源 摘录)