

丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠眼结膜微循环的改善作用及机制研究

林娟¹, 徐旭^{2,3#}, 李新^{2,3}, 王玉丽^{2,3}, 李晓霞⁴, 王德勤¹, 强小杰⁵, 陈小凡⁵, 许浚^{2,3,6*}, 张铁军^{2,3*}

1. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广东 广州 510515

2. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

3. 天津药物研究院 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室, 天津 300462

4. 华北理工大学, 河北 唐山 063200

5. 天津中医药大学, 天津 300193

6. 天津药物研究院 中国医学科学院药物代谢新技术创新单元, 天津 300462

摘要: **目的** 研究丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠眼结膜微循环的改善作用及机制。**方法** 采用复合因素(夹尾、束缚、冰水浴等)建立气滞血瘀证大鼠模型, 造模同时给予丹红化瘀口服液和阿司匹林进行干预, 3 周后观察大鼠眼结膜血管数、微血管交叉数、微血管管径及血流速度; 采用 ELISA 法检测大鼠血清中 6-酮-前列腺素 F1 α (6-keto-prostaglandin F1 α , 6-keto-F1 α)、血栓素 B₂ (thromboxane B₂, TXB₂)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 水平及诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 活性; 采用微板法测定大鼠血清中一氧化氮 (nitric oxide, NO) 水平; 采用 Western blotting 法检测大鼠眼结膜组织磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白 (phosphorylated cAMP response-element binding protein, p-CREB) 和 iNOS 蛋白表达情况。**结果** 与模型组比较, 丹红化瘀口服液组大鼠微血管管径显著增大 ($P < 0.05$), 血流速度加快 ($P < 0.05, 0.01$), 血管数和微血管交叉数显著增多 ($P < 0.05, 0.01$); 血小板最大聚集率及血清中 TXB₂/6-keto-F1 α 、VEGF、cAMP/cGMP、NO 水平和 iNOS 活性均显著降低 ($P < 0.05, 0.01$); 眼结膜组织 p-CREB 和 iNOS 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05, 0.01$)。**结论** 丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠的眼结膜微循环有改善作用, 其作用机制可能与抑制视网膜组织血栓形成、减少细胞自由基生成、抗炎和抑制血管生成有关。

关键词: 丹红化瘀口服液; 气滞血瘀; 眼结膜微循环; 血栓形成; 抗炎; 血管生成

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2022)06-1628-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.06.004

Effect and mechanism of Danhong Huayu Oral Liquid on conjunctival microcirculation of rats with *qi* stagnation and blood stasis

LIN Juan¹, XU Xu^{2,3}, LI Xin^{2,3}, WANG Yu-li^{2,3}, LI Xiao-xia⁴, WANG De-qin¹, QIANG Xiao-jie⁵, CHEN Xiao-fan⁵, XU Jun^{2,3,6}, ZHANG Tie-jun^{2,3}

1. Guangzhou Baiyunshan Hutchison Whampoa Chinese Medicine Co., Ltd., Guangzhou 510515, China

2. Tianjin Key Laboratory of Quality Markers of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

4. North China University of Science and Technology, Tangshan 063200, China

收稿日期: 2021-09-07

基金项目: 广州市珠江科技新星专项资助 (201806010082); 广州市科学技术协会 2019 年“广州市院士专家工作站”建设项目资助 (600180); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助 (2019-I2M-5-020)

作者简介: 林娟 (1986—), 女, 硕士, 研究方向为中成药药理与临床研究。Tel: (020)66282359 E-mail: 578045600@qq.com

***通信作者:** 张铁军, 研究员, 研究方向为中药新药研发及中药大品种二次开发。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

许浚, 研究员, 研究方向为中药质量及大品种二次开发。E-mail: xuj@tjipr.com

#共同第一作者: 徐旭 (1976—), 男, 研究员, 研究方向为中药新药发现和药理研究。Tel: (022)23006846 E-mail: xux@tjipr.com

5. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

6. Research Unit for Drug Metabolism, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: Objective To study the effect and mechanism of Danhong Huayu Oral Liquid (丹红化瘀口服液) on conjunctival microcirculation in rats with *qi* stagnation and blood stasis. **Methods** Rats model with *qi* stagnation and blood stasis syndrome was established by compound factors (tail clip, restraint, ice water bath, etc.), at the same time, Danhong Huayu Oral Liquid and aspirin were given for intervention. After 3 weeks, number of blood vessels, number of microvascular crossings, microvascular diameter and blood flow rate of conjunctiva were observed; ELISA method was used to detect 6-keto-prostaglandin F1 α (6-keto-F1 α), thromboxane B₂ (TXB₂), vascular endothelial growth factor (VEGF), cyclic adenosine monophosphate (cAMP), cyclic guanosine monophosphate (cGMP) levels and inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity in serum of rats; Nitric oxide (NO) level in serum of rats was determined by microplate method; Phosphorylated cAMP response-element binding protein (p-CREB) and iNOS protein expression in eye conjunctiva of rats was detected by Western blotting. **Results** Compared with model group, number of blood vessels, number of microvascular crossings, microvascular diameter and blood flow rate in Danhong Huayu Oral Liquid group were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$); Maximum platelet aggregation rate and levels of TXB₂/6-keto-F1 α , VEGF, cAMP/cGMP, NO and iNOS activity in serum were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$); p-CREB and iNOS protein expressions in conjunctiva of rats were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Danhong Huayu Oral Liquid can improve the conjunctival microcirculation of *qi* stagnation and blood stasis model rats, and its mechanism may be related to inhibiting retinal tissue thrombosis, reducing cell free radical generation, anti-inflammation and inhibiting angiogenesis.

Key words: Danhong Huayu Oral Liquid; *qi* stagnation and blood stasis; conjunctival microcirculation; thrombosis; anti-inflammation; angiogenesis

视网膜中央静脉阻塞症 (central retinal vein occlusion, CRVO) 是最常见的视网膜血管病,也是致盲眼病之一,主要表现为视力下降、视野缺损、视物变形等。其病因比较复杂,各种原因导致的血液内高凝状态、血流减少以及眼局部受压狭窄等多因素作用引起视网膜中央静脉血管内皮受损,血栓形成,经脉阻塞,血液回流障碍,造成血液微循环紊乱^[1]。中医学理论认为,微循环障碍属于血瘀范畴,气滞血瘀是常见类型;CRVO 主要因情志不舒、忧郁悲伤等而致气机郁滞,血行不畅,血瘀脉阻而溢于目^[2],其中肝气郁结、肝风内动引起的微循环障碍最为显著,主要表现为血管粗细不均、血管扭曲、血流速度变慢等^[3]。

丹红化瘀口服液中丹参、当归活血化瘀、养血润燥,川芎、桃仁、红花化瘀行气通络,柴胡、枳壳疏肝解郁、行气通络^[4]。全方具有活血化瘀、行气通络之功效,临床上用于气滞血瘀引起的视物模糊、突然不见症;CRVO 的吸收期见上述证候者^[5]。本研究根据丹红化瘀口服液功能主治,采用大鼠气滞血瘀证模型,研究其在病理状态下全身及局部眼结膜的变化,从中医药“整体观”和“证候理论”角度探索丹红化瘀口服液“活血化瘀、行气通络”的作用机制。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 Wistar 大鼠,雌雄各半,12 周龄,体重 241~268 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号 SCXK (京) 2016-0006。动物于天津药物研究院有限公司实验动物房屏障环境饲养,动物使用许可证号 SYXK (津) 2016-0013,温度、湿度、换气次数由中央系统自动控制,温度 20~26 °C,相对湿度 40%~70%,通风次数为 10~15 次/h 全新风,光照为 12 h 明/12 h 暗。动物实验遵循天津药物研究院动物福利伦理审查委员会的规定,符合 3R 原则。

1.2 药品与试剂

丹红化瘀口服液 (10 mL/支,批号 D17A002) 由广州白云山和记黄埔中药有限公司提供;阿司匹林肠溶片 (100 mg/片,批号 BJ34680) 购自德国 Bayer 公司;盐酸肾上腺素 (批号 SE8530) 购自北京索莱宝生物科技有限公司;6-酮-前列腺素 F1 α (6-keto-prostaglandin F1 α , 6-keto-F1 α) ELISA 试剂盒 (批号 20180411)、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) ELISA 试剂盒 (批号 20180418)、环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) ELISA 试剂盒 (批号

20180418)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) ELISA 试剂盒(批号 20180418)、一氧化氮(nitric oxide, NO)试剂盒(批号 20180418)购自南京建成生物工程研究所;血栓素 B₂ (thromboxane B₂, TXB₂) ELISA 试剂盒(批号 2018S145)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) ELISA 试剂盒(批号 X11013386)购自武汉华美生物工程有限公司;β-actin 抗体(批号 MD6338)、HRP 标记的山羊抗小鼠 IgG 抗体(批号 MD2142)、HRP 标记的山羊抗兔 IgG 抗体(批号 MD2141)、iNOS 抗体(批号 MD1873)购自北京百奥思科生物医学技术有限公司;磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白(phosphorylated cAMP response-element binding protein, p-CREB)抗体(批号 9198)购自美国 CST 公司。

1.3 仪器

BI-2000A⁺型微循环观测分析系统(成都泰盟软件有限公司);Multiskan GO 型全波长酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);LG-PABER-1 型凝血分析仪(北京世帝科学仪器有限公司);LBY-NJ4 型血小板聚集仪器(北京普利生仪器有限公司);BG-subMIDI 型电泳仪(北京百晶生物技术有限公司);电泳仪、170-8280 型 ChemiDocMP 化学发光成像系统(美国 Bio-Rad 公司);GelDoc-It310 型凝胶成像系统(美国 UVP 公司)。

2 方法

2.1 气滞血瘀证大鼠模型制备

大鼠采用复合因素干预法模拟人体因情志不遂等因素造成气机阻滞、血行瘀阻的病理状态。Wistar 大鼠适应期喂养 1 周后,给予以下刺激:①夹尾,用夹子裹上纱布夹住大鼠的尾巴,使其保持愤怒状态;②束缚,将大鼠装在窄布套里,用夹子夹住出口,使其不能自由活动;③冰水浴,1~4℃冰水浴;④倾斜,45°倾斜鼠笼;⑤悬尾,用棉线系在大鼠尾根下 2~3 cm 处,另一端固定在高处,使大鼠倒悬空中;⑥昼夜颠倒,白天关灯,夜晚亮灯;⑦禁食,禁食 24 h。每天给予 1 种刺激,连续刺激 3 周。造模最后 1 d 大鼠背部 sc 1%盐酸肾上腺素(0.8 mg/kg)。

2.2 分组与给药

大鼠随机分为对照组、模型组和丹红化瘀口服液低、中、高剂量(3.25、6.50、13.00 mL/kg,分别相当于临床剂量的 0.5、1、2 倍)组和阿司匹林(10 mg/kg)组,每组 10 只。除对照组外,其余大鼠采

用复合刺激因素制备气滞血瘀模型,造模同时各给药组 ig 相应药物(10 mL/kg),对照组和模型组大鼠 ig 等体积无菌饮用水,1 次/d,连续 3 周。

2.3 丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠眼结膜微循环变化的影响

末次给药后 1 h,大鼠麻醉侧卧位固定,分开左眼眼睑,采用微循环观测分析系统物镜对准大鼠左眼,并以冷光源上补光,调节焦距,3 倍放大观察结膜血管数、交叉点和血管径,9 倍放大测定大鼠结膜微循环血流速度。

2.4 丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠血小板聚集率及血清 6-keto-F1α、TXB₂、VEGF、cAMP、cGMP、NO 水平和 iNOS 活性的影响

观察结束后,大鼠腹主动脉取血 1.8 mL,枸橼酸钠抗凝,以 500 r/min 离心 15 min 分离出富含血小板血浆,再以 3500 r/min 离心 15 min 分离出贫血小板血浆。除对照组外,以终浓度 5 μmol/L 的二磷酸腺苷进行诱导,采用比浊法测定血小板聚集率。

另取血 3 mL,3500 r/min 离心 15 min,分离血清,采用 ELISA 法测定 6-keto-F1α(前列环素稳定代谢产物)、TXB₂(血栓素稳定代谢产物)、VEGF、cAMP、cGMP 水平和 iNOS 活性;采用微板法测定血清 NO 水平。

2.5 丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠眼结膜组织 p-CREB 和 iNOS 蛋白表达的影响

各组大鼠分离眼球结膜组织,加入蛋白裂解液,制备匀浆,提取蛋白并定量。蛋白样品经电泳、转膜、封闭后,分别加入 p-CREB、iNOS 和 β-actin 抗体,4℃孵育过夜,漂洗后加入 HRP 标记的山羊抗小鼠/兔 IgG 抗体,室温孵育 2 h,漂洗后用 ECL 化学发光试剂显影,采用 ImageJ 软件分析条带灰度值。

2.6 统计方法

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异性采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 一般情况观察

对照组大鼠毛色白净、顺滑、有光泽,活动正常有规律;模型组大鼠毛色灰暗少光泽,出现易怒、暴躁、喜打斗等表现;各给药组大鼠亦出现易怒、暴躁、打斗等行为,但较模型组症状减轻。

3.2 丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠眼结膜微循环变化的影响

如图 1 所示,与对照组比较,模型组大鼠眼结膜

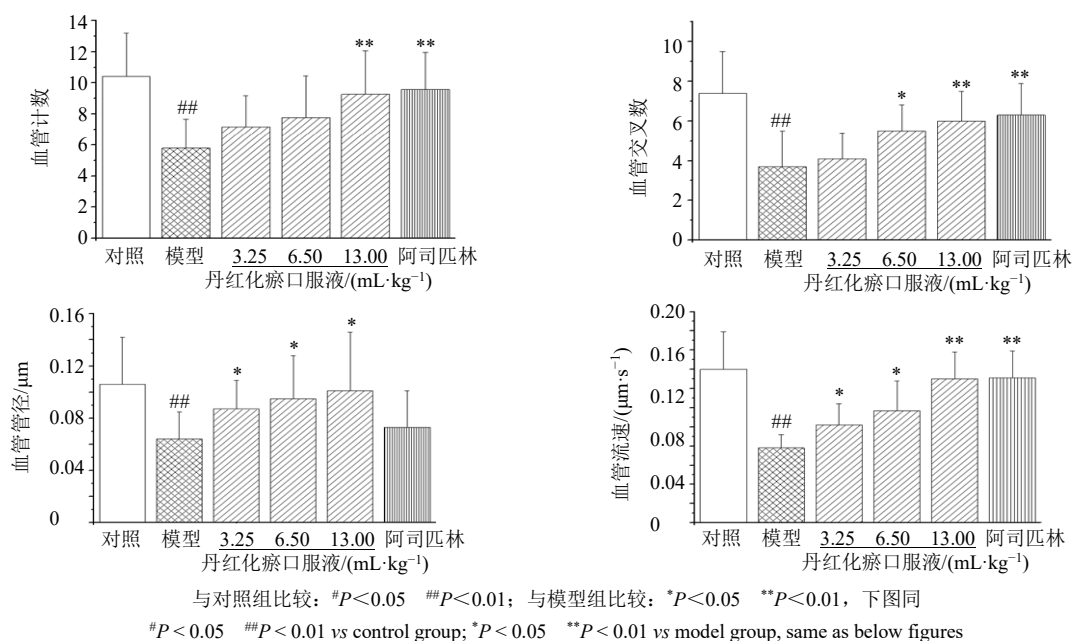


图 1 丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠眼结膜微循环变化的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Effect of Danhong Huayu Oral Liquid on conjunctival microcirculation in rats with *qi* stagnation and blood stasis syndrome ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

血管计数、血管交叉数显著减少 ($P < 0.01$), 管径变窄 ($P < 0.01$), 血液流速减慢 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 丹红化瘀口服液各剂量组微血管管径显著增大 ($P < 0.05$), 血流速度加快 ($P < 0.05, 0.01$); 丹红化瘀口服液高剂量组血管计数显著增加 ($P < 0.01$), 微血管交叉数增多 ($P < 0.01$); 丹红化瘀口服液中剂量

组血管交叉数增多 ($P < 0.05$)。表明丹红化瘀口服液可不同程度地改善气滞血瘀证大鼠眼结膜微循环。

3.3 丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠血小板聚集率及血清 6-keto-F1 α 、TXB₂、VEGF、cAMP、cGMP、NO 水平和 iNOS 活性的影响

如图 2 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血小板

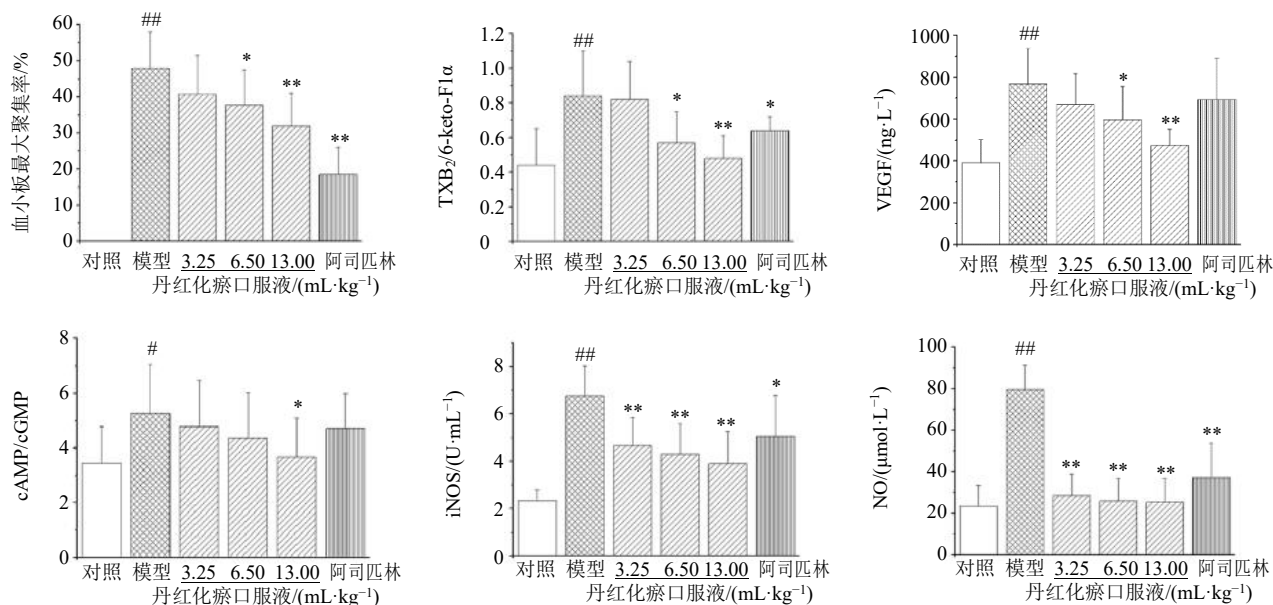


图 2 丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠血小板聚集率及血清 TXB₂/6-keto-F1 α 、VEGF、cAMP/cGMP、NO 水平和 iNOS 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 Effect of Danhong Huayu Oral Liquid on platelet aggregation rate, serum TXB₂/6-keto-F1 α , VEGF, cAMP/cGMP, NO levels and iNOS activity in rats with *qi* stagnation and blood stasis syndrome ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

板最大聚集率及血清中 TXB_2 /6-keto- $\text{F1}\alpha$ 、VEGF、cAMP/cGMP、NO 水平和 iNOS 活性均显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)；与模型组比较，丹红化瘀口服液各剂量组血清中 NO 水平和 iNOS 活性均显著降低 ($P < 0.01$)，丹红化瘀口服液中、高剂量组血小板最大聚集率及血清 TXB_2 /6-keto- $\text{F1}\alpha$ 、VEGF 水平均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)，丹红化瘀口服液高剂量组血清 cAMP/cGMP 水平显著降低 ($P < 0.05$)。

3.4 丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠眼结膜组织 p-CREB 和 iNOS 蛋白表达的影响

如图 3 所示，与对照组比较，模型组大鼠眼结膜组织 p-CREB 和 iNOS 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，丹红化瘀口服液各剂量组大鼠眼结膜组织 p-CREB 和 iNOS 蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

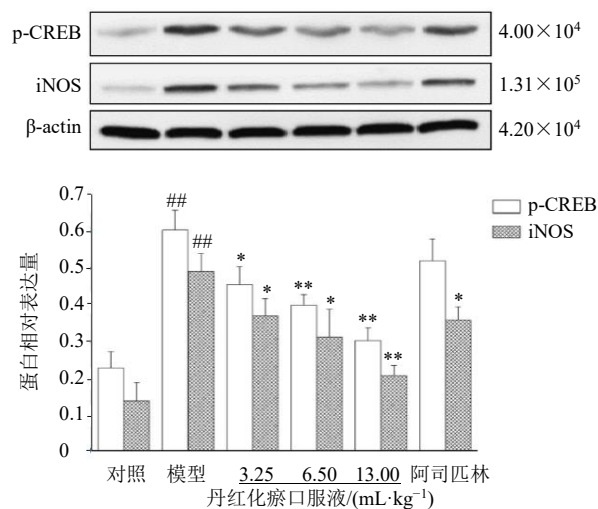


图 3 丹红化瘀口服液对气滞血瘀证大鼠眼结膜组织 p-CREB 和 iNOS 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Fig. 3 Effect of Danhong Huayu Oral Liquid on p-CREB and iNOS protein expressions in conjunctival tissue of rats with qi stagnation and blood stasis syndrome ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

4 讨论

丹红化瘀口服液为理血剂，具有活血化瘀、行气通络的功效，用于气滞血瘀引起的视物模糊不清、突然不见症；CRVO 的吸收期见上述证候者。本研究采用多种刺激因素造成大鼠慢性长期应激状态，形成气滞血瘀中医证候病理模型。应激的最基本反应是交感神经肾上腺髓质反应，使外周小血管收缩、微循环灌流量少，导致组织缺血；研究表明儿茶酚胺促使血小板聚集，小血管内的小血小板聚集可引起组织缺血^[6]。本研究发现，丹红化瘀口服液可改善

气滞血瘀证大鼠眼结膜微循环，从而减轻组织缺血。血栓素 A_2 主要是由血小板微粒体合成并释放的一种具有强烈促进血管收缩和血小板聚集的生物活性物质，其生物半衰期约 30 s，迅速代谢为无活性的 TXB_2 。前列环素是血栓素的对抗剂，具有抗血小板和舒张血管的作用，它的合成减少可促进血栓形成，6-keto- $\text{F1}\alpha$ 是前列环素在血液中稳定代谢产物^[7]。本研究结果发现丹红化瘀口服液可降低气滞血瘀证大鼠血清 TXB_2 /6-keto- $\text{F1}\alpha$ 水平，推测丹红化瘀口服液改善眼结膜微循环的作用机制与降低血栓素与前列环素比值有关。

应激时肾上腺素及去甲肾上腺素 2 种激素与肝细胞膜及肌细胞膜上的 β_2 肾上腺素能受体结合，通过 G 蛋白激活腺苷酸环化酶形成 cAMP，通过一系列的酶联反应，促进糖原磷酸化酶的活化，并抑制糖原合成酶，从而有效地使血糖维持在较高水平，是心率加快的能量保障^[8]，在微循环障碍的情况下，进一步促使血压增高，成为 CRVO 的不利因素。本研究发现丹红化瘀口服液可降低 cAMP/cGMP，可能对降低应激性高血糖、应激性高血压，进而保护视网膜血管有益。

在高血糖、氧化应激、缺血缺氧等因素刺激下机体可产生大量的 NO^[9]。NO 具有双重效应，即主要由血管内皮细胞经一氧化氮合成酶催化产生的低水平 NO，可以通过血管舒张等发挥对机体的保护作用；而在高血糖、氧化应激、缺血及缺氧等因素刺激下，由 iNOS 催化产生的大量的 NO 可以通过与过氧化物反应产生一种强氧化性的活性氮产物——过氧亚硝酸盐。此时大量的 NO 是一种重要自由基，具有严重的细胞毒性作用，造成器官损害和炎症反应^[10]。本研究结果表明，丹红化瘀口服液可不同程度地降低 iNOS 活性，减少 NO 含量，利于保护正常细胞，减少血管炎症反应。

VEGF 是与新生血管关系最为密切的多肽生长因子，在血管炎症时释放，能够诱导间质胶原酶、金属蛋白酶和纤维蛋白溶酶原激活剂的生成，活化纤溶酶原，加速小静脉和毛细血管出现裂隙，从而增加血管通透性，是潜在的单核细胞化学趋化因子。VEGF 可诱导内皮细胞黏附分子表达，造成周围血管水肿，是引起视网膜水肿的主要机制之一^[11]。本研究结果表明，丹红化瘀口服液可降低血清 VEGF 水平，利于改善视网膜水肿，其机制可能与抑制上游 cAMP/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)/CREB

信号通路,减少 CREB 磷酸化有关。

本研究发现丹红化瘀口服液具有多靶点的活血化瘀作用,能够降低血栓素与前列环素比值,提高抗栓功能;降低 cAMP/cGMP,减轻应激反应;降低 iNOS 活性,减少 NO 自由基,减轻血管氧化损伤;减少 CREB 磷酸化,减少 VEGF 含量,降低血管通透性,减轻视网膜水肿。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 樊利敏,杨波,计青,等. 视网膜中央静脉阻塞的危险因素研究 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(19): 7-10.
- [2] 胡文娟,张秉韬,吴锐. 气虚血瘀证与气滞血瘀证家兔模型的球结膜微循环改变比较 [J]. 新中医, 2013, 45(4): 168-171.
- [3] 陈泽奇,陈国林. 肝病常见证候的甲襞和球结膜微循环观察 [J]. 微循环学杂志, 1998, 8(3): 26-27.
- [4] 符郁,郭翠玲. 丹红化瘀口服液对视网膜中央静脉阻塞细胞因子网络的调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂

志, 2017, 23(18): 210-215.

- [5] 李鹏,林娟,唐萍,等. 丹红化瘀口服液药理作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1616-1620.
- [6] 李军杰. 慢性应激与血压、血糖、血脂、血清皮质醇、肾上腺素、去甲肾上腺素和 5-HTTLPR 的关系 [D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2010.
- [7] 范秀云. 血浆 TXB₂、oxLDL 和 Lp(a) 在急性脑梗死病人中的水平变化 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(18): 2334-2338.
- [8] 王玉爱. 外伤应激时机体血液生化指标与血常规的变化 [D]. 大连: 大连医科大学, 2008.
- [9] 谢婷玉. 臭氧对糖尿病大鼠视网膜氧化应激、炎症相关因子及 Müller 细胞功能的影响 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.
- [10] 胡腊梅. 稳定氮氧自由基及其还原物抗血管生成构效关系研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- [11] 余芝红,李娜,赵思婕,等. 糖尿病性白内障患者房水中 VEGF、IL-6 水平及其与术后黄斑水肿的相关性分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(6): 644-647.

[责任编辑 李亚楠]