

· 综述 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.20.034

加减驻景方在眼部疾病的临床应用及实验研究进展*

杨露¹, 郭伊霖¹, 张彤¹, 王冰², 张宁^{3△}

(1. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 2. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203; 3. 上海中医药大学科技实验中心, 上海 201203)

摘要:目的 为加减驻景方治疗眼部疾病的临床应用和新药开发提供依据。方法 从加减驻景方治疗眼部疾病的历史沿革、临床应用及其用于脉络膜新生血管(CNV)相关实验研究方面进行分析和归纳。结果与结论 加减驻景方在临床多用于年龄相关性黄斑变性、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、原发性视网膜色素变性、近视的治疗,可抑制 CNV 模型动物血管内皮细胞生长因子、缺氧诱导因子 1 α 、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的表达,促进重组人色素上皮衍生因子的表达,治疗眼部疾病应用前景良好。

关键词:加减驻景方;脉络膜新生血管;年龄相关性黄斑变性;临床应用;实验研究;进展

中图分类号:R932;R285

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0096-04

Clinical Application and Experimental Research of Modified Zhujing Formula in the Treatment of Eye Diseases

YANG Lu¹, GUO Yilin¹, ZHANG Tong¹, WANG Bing², ZHANG Ning³

(1. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China 201203; 2. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China 201203; 3. Experiment Center for Science and Technology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China 201203)

Abstract: Objective To provide the basis for the clinical application of Modified Zhujing Formula in the treatment of eye diseases and

*基金项目:上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划[ZY(2018-2020)-CCCX-2001-04]。

第一作者:杨露,女,布依族,在读大学本科,研究方向为中药学,(电子信箱)yl18375139445@163.com。

△通信作者:张宁,女,汉族,研究员,研究方向为中药新药研发,(电子信箱)ningzh18@126.com。

门应重视人才队伍培训,药学继续教育要形成制度,推行网上药师继续教育^[9],同时制订详细的培训计划,合理安排人员定期轮流参加培训,促进药学人员综合素质能力的不断提升^[10];三是各医疗机构可依托医联体开展学术交流与人才培养,上级医院选派高级职称药师到下级医院出诊、指导工作,下级医院安排药师到上级医院进修学习,结合分级诊疗工作的开展,促进药学人才队伍培养。

4.2 建立临床药师培训制度,指导临床合理用药

第一,政府有关部门应结合现状细化临床药师和临床药学服务相关政策法规,建立完善、统一、规范的临床药师规范化培训体系,同时加大资源投入,大力建设临床药师培训基地^[6],为临床药师能力提升提供适宜的政策环境和政策支持。第二,医疗机构应积极落实临床药师制度,合理配备临床药师,打造一支“以患者为中心、以合理用药为核心”的临床药师队伍,按规定设置临床药师岗位^[11],推进临床药师指导临床用药的工作,直接为患者提供药学专业技术服务,进行药学查房和药师会诊,开展药物治疗医嘱审核,与医师共同制订药物治疗方案,保证用药安全、有效。

4.3 提高药学人员待遇水平,建立合理激励机制

第一,各医疗机构应结合实际,确定各类药学服务质量标准,明确服务内涵,规范服务流程,通过药师提供的各项具体药事服务内容,合理设置药事服务费的征收标准;第二,合理调整药学人员绩效考核指标,将临床药师绩效工资与用药成本降低的幅度挂钩,激励药师强化合理用药

管理;第三,建立层级管理模式,降低药学人员的职业倦怠感,提高其工作积极性,从而提升药房工作质量。

参考文献:

- [1] 任文霞.“医、教、研”协同下药学人才培养路径——以浙江医药高等专科学校为例[J]. 中国药房,2017,28(36):5173-5175.
- [2] 陈相龙,张国强,黎幼龙,等.我国执业药师资格制度存在的问题及对策[J]. 医学与社会,2017,30(1):15-18.
- [3] 邢园,李歆.三级综合医院临床药学服务实施现状调查与分析[J]. 南京医科大学学报(社科版),2016,16(1):10-14.
- [4] 彭雨苍.医院药事管理的现状与改进措施[J]. 中国药物经济学,2014,9(12):182-183.
- [5] 朱文君,忻志鸣,叶根深,等.蚌埠市医院药剂科工作现状调查[J]. 中国药房,2016,27(24):3328-3330.
- [6] 席晓宇,姚东宁,黄元楷,等.我国三级医院临床药学服务现状及问题研究(二):临床药师团队建设现状分析[J]. 中国药理学杂志,2018,53(6):472-476.
- [7] 张亚松,张培,王宇.鱼骨图分析法用于医院药学部人力资源管理实践[J]. 中国药业,2015,24(22):143-144.
- [8] 陆学工.医院药事管理现状及改革探讨[J]. 中国药业,2016,25(22):20-22.
- [9] 王欣然,章映欢,姚文兵.我国执业药师终身教育体系的构建[J]. 药学教育,2017,33(1):1-4.
- [10] 戴建峰,郭睿.基层医院药事管理存在问题及对策探讨[J]. 中国卫生标准管理,2016,7(7):123-124.
- [11] 徐蓉,魏雅琛.临床药学人才培养:发展机遇、当前现状和推进策略[J]. 医学与哲学(A),2018,39(8):48-50.

(收稿日期:2019-03-24)

the development of new drugs. **Methods** The history, clinical application of Modified Zhujing Formula in the treatment of eye diseases and experimental research of Modified Zhujing Formula in the treatment of choroidal neovascularization (CNV) were analyzed and summarized. **Results and Conclusion** Modified Zhujing Formula is mostly used in the treatment of age-related macular degeneration, central serous chorioretinitis, primary retinitis pigmentosa and myopia. It can inhibit the expression of vascular endothelial growth factor, hypoxia-inducible factor 1 α , serine/threonine-protein kinase in CNV model animals, promote the expression of recombinant human pigment epithelium-derived factor, and has a good application prospect in the treatment of eye diseases.

Key words: Modified Zhujing Formula; choroidal neovascularization; age-related macular degeneration; clinical application; experimental research; progress

驻景方始载于宋代王怀隐等编著的《太平圣惠方》^[1],由菟丝子(五两)、车前子(一两)和熟地黄(三两)组方,主治肝肾俱虚、目常昏暗,是历代中医眼科治疗眼部疾病的常用方剂。从宋代至今,历经原方与加减方的临床应用演变。近年来,许多研究者扩大了该方及其加减方在眼部疾病的应用范围。在此,以驻景方及其加减方的历史沿革、眼部疾病临床应用、相关实验研究方面进行归纳总结,为该方新药开发提供依据。现报道如下。

1 历史沿革

驻景丸原名“驻景圆”,于《本草图经》^[2]后易为驻景丸,该医籍未记载眼部疾病的治疗。宋代《太平惠民和剂局方》^[3]“驻景圆”、《仁斋直指方论》^[4]“驻景丸”与《太平圣惠方》中的药味相同、功用相似,均以菟丝子补肾益精、养肝明目,熟地黄补血滋阴、益津填髓,车前子利水渗湿,使全方滋而不腻;主治肝肾亏虚之眼目昏翳,但二者将车前子用量增至三两。《圣济总录》^[5]驻景丸守车前子、菟丝子(酒浸别捣),加决明子(微炒)、羚羊角(镑)、防风以治目视眊眊,方中未言明药物剂量。唐代孙思邈《银海精微·小眚赤脉传睛》^[6]驻景丸守菟丝子(酒浸)四两,熟地黄(酒浸)二两,加枸杞子、五味子、乳香、人参、川椒(去目)各一两,肉苁蓉(酒浸)四两,主治心肾俱虚、血气不足、下元衰惫之症,但常为现代医家所用治疗眼部疾病。

至元代倪维德《原机启微》^[7]后相继出现变方,该医籍将其易为简易加减驻景丸,其增菟丝子(酒制)用量至五两,车前子用量增至二两,熟地黄用量增至五两,另加当归五两,楮实子、川椒(炒)各一两,五味子、枸杞子各二两,主治肝肾气虚、两目昏暗、视物不明。于明代朱橚《普济方》^[8]中易为加减驻景丸,在原方基础上加当归、五味子、枸杞子、楮实子、川椒等,以增加补血、益气生精、益精明目、清肝明目及增强滋肾、渗湿等功效,主治肝肾气虚,视物眊眊,血少气多或昏暗渐成内障等症,如明代的《普济方》、《一草亭目科全书授眼科》^[9]、《证治准绳·眼目集》^[10]、《审视瑶函》^[11]和清代的《张氏医通》^[12](菟丝子酒煮捣焙,川椒易为椒红)等均有体现。

当代陈达夫《中医眼科六经法要》^[13]将其易为驻景丸加减方,组方易为菟丝子、楮实子各八两,茺蔚子六两,枸杞、五味子、车前子、木瓜各二两,寒水石、紫河车粉各三两,生三七五钱,主治头眩晕、眼前常见青花、日

久不治、瞳变青色、昏花将失明者,即“视瞻昏渺”“视直如曲”“云雾移睛”“高风雀目”“青盲”和“暴盲”等内障疾病。后世以该驻景丸加减方使用最广,其次为孙思邈《银海精微》中的驻景丸。目前,加减驻景方也逐渐应用于年龄相关性黄斑变性(AMD)、近视、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSC)和原发性视网膜色素变性(PRP)等眼部疾病的治疗。

2 临床应用

2.1 AMD

AMD 又称老年性黄斑病变,是一种慢性、难愈且发病率高的眼底疾病。中医将其归入“视瞻昏渺”“视直如曲”等证,指眼外观无异常、视物昏朦、视物变形,随着年龄增长而视力渐降,终至失明^[14-16]。病机主要为肝肾阴虚、精血耗伤,进而脉络失养、气血郁滞,脉络瘀损(瘀血、痰湿、郁火),痰瘀互结;相应临床特征分别为早期干性、早期湿性、渗出期湿性、瘢痕期湿性^[17]。

吴德银^[18]予 36 例 AMD 患者(症见黄斑区中心凹反光消失,26 例黄白色渗出水肿、10 例斑片状出血,视力 0.02~0.25)驻景丸加减方(出自《中医眼科六经法要》,在原方基础上,兼水肿、渗出者加猪苓、茯苓、薏苡仁等;出血早期者加用生蒲黄、仙鹤草根、白茅,晚期加用红花、丹参、桃仁、川芎等)水煎服,每日 2 次,治疗 1~3 个月后,患者视力均有提高(最高至 0.6),且眼底视网膜黄斑区水肿及出血全部吸收,渗出及机化部分吸收。王志勇等^[19]比较了加减驻景丸(出自《银海精微》,于此基础上脾气虚加党参、白术;瘀证者加大蓟、小蓟、蒲黄;有斑块者加昆布、海藻)与维生素、芦丁联合甲钴胺治疗 AMD 的效果,结果前者的视力改善与治疗眼底出血的疗效优于后者($P < 0.05$)。

2.2 CSC

CSC 简称“中浆”,是一种由黄斑区视网膜色素上皮障碍功能引起的黄斑部病变,临床特征以神经上皮细胞或同时伴有色素上皮浆液脱离为主^[20],即出现黄斑区水肿、渗出等现象。中医将其归为“视瞻昏渺”“视直如曲”“视瞻有色”“青盲”等证^[21],由肝气郁结、脾虚失运引起。

徐芸华^[22]予 CSC 患者驻景丸加减方(出自《中医眼科六经法要》,于原方中去木瓜、寒水石、紫河车粉,酌加当归、川芎、熟地、白芍等,临床随证加减),20 d 后总有

效率达 93.30%, 40 d 后升至 97.80%。王山红^[23]取《银海精微》驻景丸加减方(增加炒谷芽、薏苡仁、山药、茺蔚子、鸡内金、木瓜和三七粉,去五味子、人参、熟地、乳香、肉苁蓉和川楝子,并临床随证加减)与地巴唑联合烟酸片等分别治疗 CSC。结果中药组总有效率为 97%, 远高于西药组的 81% ($P < 0.05$)。

2.3 PRP

PRP 是一种由视网膜色素上皮细胞和感光细胞结构变性引起进展性视野严重缺失的眼底病^[24], 具有遗传性、致盲性等特点, 一般人群发病率为 0.02% ~ 0.05%^[25]。《秘传眼科龙木论》最早将其称为“高风雀目”, 病机为先天禀赋不足或脾胃虚弱而血脉不利, 目失濡养。

黄娟^[26]予 21 例 PRP 患者驻景丸加减方(出自《中医眼科六经法要》, 原方中去五味子、前仁, 增加猪肝粉、黑豆、鸡内金和郁金, 制成蜜丸)治疗, 3 个疗程后, 14 例视力有提高; 3 例视力无提高, 但随访 3 年视力无明显下降; 剩余患者未坚持服药, 视力渐降, 最终失明。

2.4 近视

中医将近视归于“能近怯远”范畴^[27], 常由心阳不足、肝肾俱虚或“禀受生成近觑”“久视伤睛成近觑”等^[10]引起。

研究者基于《中医眼科六经法要》驻景丸加减方, 将其用于治疗青少年近视, 结果能提升视力。李成之等^[28]给予 117 例(232 眼)青少年近视患者驻景丸加减(出自《中医眼科六经法要》, 处方一: 楮实子、炒菟丝子、青皮、秦皮各 12 g, 茺蔚子 18 g, 夜交藤 30 g, 炒紫河车、寒水石、木瓜各 9 g, 五味子 6 g, 磨粉为蜜丸蜡包; 处方二: 处方一去紫河车、寒水石, 加枸杞 10 g, 制法同处方一)治疗, 结果视力上升且稳定者占 83.1%, 视力上升、下降在两处方中无显著差异。曾志洪^[29]予 25 例近视青少年驻景丸加减方(原方中去枸杞子)治疗, 治疗后发现双眼视力在 1.2, 1.0, 0.8 以上及无效的患者分别为 12, 6, 5, 2 例, 总有效率为 92%。

3 实验研究

3.1 抑制脉络膜新生血管(CNV)

加减驻景方可能抑制血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达, 促进重组人色素上皮衍生因子(PEDF)表达。CNV 可由 30 多种不同的眼病引起, 其中 AMD 和病理性近视是最常见的原因^[30]。在 AMD 相关类型中, CNV 的侵袭性最强, 虽仅占 AMD 患者的 10%, 但其中 90% 的患者常有严重视力丧失^[31]。且 CNV 的发病机制尚不明确, 可能是在脉络膜血液循环的缺血和低氧状态下, 刺激机体表达的生长因子所形成的病理产物^[32]。VEGF 是血管形成促进因子的代表, 能促进内皮细胞的分化、增殖和迁移^[33], 作用于血管新生的早期阶段^[34]。刘彦江^[35]以大鼠脉络膜血管内皮细胞建立氧化钴缺氧

模型, 建模后予驻景丸加减方(源于《中医眼科六经法要》)治疗, 结果驻景丸加减方可抑制模型大鼠脉络膜血管内皮细胞 VEGF mRNA 的表达, 从而可能抑制脉络膜血管内皮细胞的增殖。PEDF 则为血管形成抑制因子的代表, PEDF 表达水平降低、VEGF 表达水平升高及二者表达失衡可能是导致 CNV 的重要因素^[36]。田楠楠等^[37]建立豚鼠病理性近视 CNV 模型, 建模后予驻景丸加减方(源于《中医眼科六经法要》), 结果该公司抑制模型豚鼠 VEGF 的表达, 同时促进 PEDF mRNA 表达, 提示可能有抑制 CNV 形成的作用。

3.2 抑制脉络膜缺氧相关因子

缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)是一种细胞传递缺氧信号进而引发缺氧效应 II 的关键分子, 能选择性调控促血管生成素-1 的表达, 二者共同参与 CNV 生成, 由 α 和 β 2 个亚基组成, 且 HIF-1 α 和 VEGF 能促进缺血组织新生血管生成^[38]。高娜等^[32]采用人视网膜色素上皮细胞(ARPE-19 细胞系)诱导二氯化钴(CoCl_2)建立缺氧细胞模型后, 以加减驻景方进行干预, 结果该方能抑制缺氧 ARPE-19 细胞中 HIF-1 α 的表达。

丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)能调节 HIF-1 α 的表达^[39]。周志豪等^[40]以氮激光建立大鼠 CNV 模型, 分别予加减驻景方(源于《中医眼科六经法要》)与康柏西普眼用注射液治疗。结果表明, 加减驻景方能抑制 CNV 模型大鼠 HIF-1 α 和 Akt 的表达, 但作用较康柏西普弱。

3.3 抑制多种信号通路调控 CNV 的形成

陶方方^[41]采用氮激光建立大鼠 CNV 模型, 建模后分别予加减驻景方(源于《中医眼科六经法要》, 菟丝子、楮实子、五味子、枸杞子、茺蔚子、三七粉、三棱、郁金、桂枝、茯苓、生芪和当归等, 各 155 g)、玻璃体腔注射 Conbercept 及两法联合治疗。结果除 TLR-4 蛋白外, 加减驻景方组 Akt, mTOR, VEGF, HIF-1 α , NF- κ B 蛋白相对表达量高于 Conbercept 组和中西药联合组 ($P < 0.05$), 但联合应用效果较好。

4 结语

AMD、CSC、PRP、近视对应中医“视瞻昏渺”“视直如曲”“云雾移睛”“高风雀目”“青盲”等范畴。而《本草纲目·昏盲篇》^[42]中有记载“菟丝子补肝明目, 浸酒丸服; 车前子, 目昏障翳, 补肝肾, 同地黄、菟丝子丸服, 名驻景丸; 地黄补阴, 主目眵如无所见。补肾明目, 同椒红丸服。”以陈达夫《中医眼科六经法要》驻景丸加减方为例, 方中茺蔚子助明目; 五味子益气生津, 补肾宁心; 车前子清热渗湿而明目; 木瓜化湿和胃; 紫河车粉温肾补精, 益气养血; 寒水石抑紫河车粉之燥性; 三七粉补血活血。诸药合用, 各行其效, 故临床疗效较好。

眼部疾病病因复杂, 病变部位位于眼部, 其发病机制也不完全明确, 故完全治愈常有一定难度。西药虽可治

疗,但存在半衰期短、顺应性差及价格昂贵等问题。中药经典方剂治疗眼部疾病有较大发展前景,但中药治疗疾病也存在一些不足,如某些药剂处方量大,若以全药研粉作蜜丸服,服药量大;若以汤剂入药,稳定性差,且中药汤剂口服后,眼部吸收较少,这是眼部疾病治疗时口服用药不可避免的问题。同时,这也成为传统方剂发挥眼部治疗作用亟待解决的科研问题。

参考文献:

- [1] 王怀隐. 太平圣惠方[M]. 北京:人民卫生出版社,1958:983.
- [2] 苏 颂. 本草图经[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,1994:107.
- [3] 太医局. 太平惠民和剂局方[M]. 北京:人民卫生出版社,1959:132.
- [4] 杨士瀛. 仁斋直指方论[M]. 福州:福州科学技术出版社,1989:503.
- [5] 赵 佶. 圣济总录:下册[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:1296.
- [6] 孙思邈. 银海精微[M]. 北京:人民卫生出版社,1956:7.
- [7] 倪维德. 原机启微[M]. 上海:上海科学技术出版社,1959:47.
- [8] 朱 橚. 普济方:第二册[M]. 北京:人民卫生出版社,1959:595.
- [9] 邓 苑. 一草亭目科全书翼授眼科[M]. 上海:上海卫生出版社,1957:21.
- [10] 王肯唐. 证治准绳·眼目集[M]. 北京:中医古籍出版社,1993:152.
- [11] 傅仁宇. 审视瑶函[M]. 上海:上海科学技术出版社,1963:183.
- [12] 张 璐. 张氏医通[M]. 上海:上海科学技术出版社,1963:881.
- [13] 陈达夫. 中医眼科六经法要[M]. 成都:四川人民出版社,1978:69.
- [14] WONG CW, YANAGI Y, LEE WK, et al. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians[J]. Progress in Retinal and Eye Research, 2016, 53:107-139.
- [15] 吴乐正, 林顺潮. 临床眼黄斑病学[M]. 北京:北京科学技术出版社,2007:246.
- [16] 刘光鑫. 年龄相关性黄斑变性的证候特征及其相关因素研究[D]. 广州:广州中医药大学,2010.
- [17] 吴鲁华. 韦企平教授治疗年龄相关性黄斑变性经验介绍[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2011, 18(3):43.
- [18] 吴德银. 中医药治疗老年性黄斑变性的临床观察[J]. 浙江临床医学, 2007, 9(9):1252.
- [19] 王志勇, 雷 智. 加减驻景丸治疗年龄相关性黄斑变性的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(5):18-19.
- [20] 庄曾渊, 张 红. 庄曾渊实用眼科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2016:255-256.
- [21] 中国行为医学科学编辑委员会. 行为医学量表手册[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2005:292-294.
- [22] 徐芸华. 驻景丸加减方治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变38例[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(11):1068.
- [23] 王山红. 驻景丸加减方治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(10):1524.
- [24] 韩 光, 韩文东. 视网膜色素变性的中医治疗[J]. 吉林中医药, 2006, 26(10):41.
- [25] TAO Y, CHEN T, YANG GQ, et al. Anthocyanin can arrest the cone photoreceptor degeneration and act as a novel treatment for retinitis pigmentosa[J]. Int J Ophthalmol, 2016, 9(1):153-158.
- [26] 黄 娟. 驻景丸加减治疗原发性视网膜色素变性21例[J]. 中国民间疗法, 2011, 19(6):27.
- [27] 罗向霞, 张 黎, 刘永红, 等. 中医综合疗法治疗青少年轻度近视近期疗效观察[J]. 西部中医药, 2012, 25(5):90-91.
- [28] 李成之, 姜恩青, 牟绍碧, 等. 驻景丸加减治疗近视眼117例(232只眼)疗效观察(摘要)[J]. 泸州医学院学报, 1981, 4(3):129-130.
- [29] 曾志洪. 驻景丸加减治疗青少年近视眼[J]. 四川中医, 1989, 7(3):44.
- [30] ADATIA FA, LUONG M, MUNRO M, et al. The other CNVM: a review of myopic choroidal neovascularization treatment in the age of anti-vascular endothelial growth factor agents[J]. Surv Ophthalmol, 2015, 60(3):204-215.
- [31] ZHAO H, ROYCHOUDHURY J, DOGGETT TA, et al. Age-Dependent Changes in FasL (CD95L) Modulate Macrophage Function in a Model of Age-Related Macular Degeneration[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(8):5321-5331.
- [32] 高 娜, 亢泽峰, 褚文丽, 等. 加减驻景方含药血清对CoCl₂诱导ARPE-19细胞表达VEGF及HIF-1 α 的影响[J]. 中国中医眼科杂志, 2016, 26(6):351-354.
- [33] 赵梦瑶. 年龄相关性黄斑变性患者玻璃体腔内注射贝伐单抗后房水中血管内皮生长因子和贝伐单抗浓度变化[D]. 大连:大连医科大学附属第一医院, 2013.
- [34] 赵 炜. HIF-1 α 在缺氧诱导的体外脉络膜新生血管生成中的调控作用[D]. 西安:第四军医大学, 2008.
- [35] 刘彦江. 加减驻景方治疗高度近视脉络膜新生血管疗效观察及实验研究[D]. 西宁:青海大学医学院, 2014.
- [36] 崔 平, 叶存喜, 李军会, 等. 大鼠脉络膜新生血管色素上皮衍生因子、血管内皮生长因子、血管生成素-2的表达[J]. 中国老年杂志, 2012, 32(4):775-777.
- [37] 田楠楠, 亢泽峰, 张 庆. 加减驻景方对病理性近视脉络膜新生血管动物模型血管内皮生长因子及色素上皮衍生因子表达的影响[J]. 眼科进展, 2015, 35(10):906-908.
- [38] 朱国献, 谭毅华, 李 涛. HIF-1及VEGF基因促进大鼠缺血组织血管新生的实验研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(18):1-3.
- [39] YANG XM, WANG YS, ZHANG J, et al. Role of PI3K/Akt and MEK/ERK in mediating hypoxia-induced expression of HIF-1 α and VEGF in laser-induced rat choroidal neovascularization[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(4):1873-1879.
- [40] 周志豪, 亢泽峰, 刘 健, 等. 加减驻景方对大鼠脉络膜新生血管HIF-1 α 和Akt表达的影响[J]. 中国中医眼科杂志, 2017, 27(2):76-81.
- [41] 陶方方. 加减驻景方干预大鼠脉络膜新生血管形成的机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2017.
- [42] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京:人民卫生出版社, 1982:276-277.

(收稿日期:2019-03-14)