

中药单提成分在青光眼术后抗瘢痕化中的应用

蔚玉辉 原慧萍[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院眼科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 :青光眼滤过手术术后滤过道瘢痕化是导致青光眼手术失败的主要原因,临床应用的青光眼滤过手术抗滤过道瘢痕化药物有较大副作用。近年来,国内外学者对抗瘢痕形成的药物,尤其是中药单提取成分进行了大量的研究,并取得了一定的研究进展。现将青光眼滤过手术抗滤过道瘢痕化中药成分的研究及潜在应用价值进行综述及展望。

关键词 :青光眼;滤过手术;中药;成纤维细胞;瘢痕化

中图分类号:R775 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)19-3770-04

The Application of Chinese Herbs on Anti-scarring after Glaucoma Filtration Surgery

YU Yu-hui, YUAN Hui-ping[△]

(Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

ABSTRACT: Glaucoma filtration surgery usually fails due to postoperative scarring, and the anti-scarring agents of clinical application has obvious side effect. Recently, a large number of researches have been performing on anti-scarring agents to secure the success of the operation, especially the Chinese herbs, and the study has made some progress. Anti-scarring agents of Chinese herbs which have been studied are reviewed here, and the potential value is also discussed in this article.

Key words: Glaucoma; Filtration surgery; Chinese herbs; Fibroblast; Scarring

Chinese library classification: R775 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)19-3770-04

青光眼是全球高致盲率眼病,滤过性手术仍是青光眼的主要治疗手段;但由于巩膜表层、Tenon 囊和球结膜之间成纤维细胞增生、胶原合成增加等,使滤过道瘢痕化而影响其滤过功能^[1],导致手术失败。为了抑制瘢痕形成,防止滤过道的瘢痕化,目前临床上较常用的药物是丝裂霉素 C 和 5- 氟尿嘧啶^[2],但这些抗代谢药物具有较重的副作用。因此寻找一种新的青光眼滤过术后抗滤过道瘢痕化的药物或者治疗方式成为了研究热点。中医中药的发展已经得到了国内外学者的认可,而中药的安全性更是不可比拟的。近年来,有关药物对青光眼术后抗瘢痕化的报道逐渐增多,尤其是一些中药单提取成分在抗瘢痕化中的研究。现就中药单提取成分在青光眼术后抗瘢痕化中的作用进行综述。

1 生物碱类中药成分

1.1 高三尖杉酯碱

高三尖杉酯碱(Homo harringtonine, HHT)是从我国三尖杉植物提取出的一种脂碱,可以有效杀死 S 期细胞。高三尖杉酯碱属周期非特异性药,通过在起始阶段终止蛋白质合成,抑制细胞有丝分裂,进而抑制成纤维细胞增殖。史丰等^[3]对 20 例 22 只青光眼患者眼,在滤过术后于下方近穹窿部球结膜下注射低剂量 HHT,有效抑制成纤维细胞的增殖,促进功能性滤过泡的形成,提高了手术成功率;与 5-Fu 和 MMC 相比, HHT 药效十

分显著,能明显提高滤过手术的成功率。于丹等^[4]将高三尖杉酯碱用于小梁滤过术中,以观察 58 眼青光眼滤过手术的成功率,并观察其毒副作用,功能性滤过泡的形成率及眼压控制范围均明显高于对照组,毒副作用与对照组比较无显著差异。表明高三尖杉酯碱是一种可以应用于临床的有效、低副作用的抗瘢痕化药物。

1.2 小檗胺

小檗胺(berbamine, BER)是从我国中草药小檗属植物中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱,副作用极小,在体外能够抑制多种肿瘤细胞增殖^[5-7],已经作为升白细胞药已长期应用于临床。BER 主要通过降低 NF- κ B 靶分子 cyclinD1、Bid 和 survivin 的表达^[5],激活 caspase-3 和 caspase-9 活性,降低线粒体膜电位^[7]诱导细胞凋亡,还可以通过上调 GADD45 基因和 JNK 通路的关键分子 p-jun 和 c-jun 的表达抑制细胞增殖^[8]。张俊芳等^[9]研究了 BER 对兔 Tenon 囊成纤维细胞和兔小梁切除术后滤过道内成纤维细胞增殖的抑制作用, BER 在体外可以抑制原代培养的兔 Tenon 囊成纤维细胞并诱导其凋亡,在体内可以抑制兔小梁切除术后滤过道内成纤维细胞增殖,并能减轻炎症细胞的浸润,维持滤过泡的稳定,是一种可以潜在应用于青光眼术后抗瘢痕化的新型药物。

1.3 羟基喜树碱

羟基喜树碱(Hydroxycamptothecine, HCPT)是从我国特有的桐科植物喜树根皮中分离得到的,广泛应用于抗肿瘤方面,但其在抗细胞纤维化方面也有新的进展,可抑制系统性硬化病人成纤维细胞、肝星状细胞、病理性瘢痕成纤维细胞,为 HCPT 进一步应用于青光眼手术抗瘢痕化提供了启示和理论基础

作者简介:蔚玉辉(1986-),女,硕士研究生,研究方向:青光眼、白内障, E-mail: yuhuigb@126.com

[△]通讯作者:原慧萍, E-mail: yuanhp@yahoo.com

(收稿日期:2012-03-05 接受日期:2012-03-30)

[10]。范莲等^[10]研究了 HCPT 对体外培养的人眼 Tenon 囊成纤维细胞增殖、移行的影响,HCPT 呈剂量性地影响 Tenon 囊成纤维细胞增殖、移行,其效应约为 MMC 的 1/10,具有一定的青光眼术后抗瘢痕化作用。HCPT 是喜树碱的一种衍生物,属于细胞周期特异性药物,主要通过作用于 S 期、G₂ 期诱导细胞凋亡;它可以与 Topo I-DNA 可裂解复合物可逆结合,形成 HCPT-Topo I-DNA 三元复合物,从而稳定了可裂解复合物,产生了阻碍作用,使复制叉不能进行下去,从而导致细胞的发生凋亡^[11]。HCPT 还能够通过提高 Smad7 mRNA 表达水平显著降低成纤维细胞 I 型胶原蛋白 mRNA 的表达和 I 型胶原蛋白的合成,抑制 TGF- β 2 诱导的 Smad2 磷酸化以及 COL1A2 mRNA 的表达,对成纤维细胞增殖产生抑制作用^[12]。

1.4 汉防己甲素

汉防己甲素(Tetrandrine, Tet)是由防己科植物提取的双苄基异喹啉类生物碱,是一种我国完全自主开发的中药单体成分。目前,Tet 已广泛应用于治疗全身病,具有抗炎、抗纤维化、降血压和免疫抑制作用。近年研究表明,Tet 是一种天然的非选择性钙离子阻滞剂,它能抑制各种类型的 Ca²⁺ 通道,是所有细胞的 Ca²⁺ 阻滞剂^[13]。细胞外及细胞内适宜的 Ca²⁺ 浓度是细胞增殖所必需的,胞浆中 Ca²⁺ 浓度增加,被认为是细胞分裂和增殖的原始信号,抑制细胞内 Ca²⁺ 内流可以阻断细胞因子刺激信号的传递,使依赖 Ca²⁺ 参与的蛋白和 DNA 合成受阻,进而影响细胞的增殖^[14]。李岱等^[13]研究了汉防己甲素抑制人眼 Tenon 囊成纤维细胞的凋亡效应,Tet 组凋亡率明显高于对照组,Tet 可以通过阻滞细胞内 Ca²⁺ 内流抑制囊成纤维细胞周期于 G₁ 期而实现诱导细胞凋亡。另外,一定浓度的汉防己甲素还可以通过降低 bcl-2、TGF- β 2 mRNA 的表达量,同时提高 bax mRNA 的表达量来抑制 Tenon 囊成纤维细胞的增殖,并可诱导其凋亡^[15],为防治青光眼滤过道瘢痕化以及与球结膜成纤维细胞增生相关眼病的研究提供了一种新的思路和方法。

2 酮类中药成分

2.1 黄芩苷

黄芩苷(Baicalin)是从中药唇形科植物黄芩的干燥根中提取的黄酮类化合物,有抗菌消炎、抗过敏、退黄、降谷丙转氨酶的作用。临床主要用于治疗急性、慢性迁延性和活动性肝炎,也可用于肾炎、肾盂肾炎及过敏性疾病。随着对黄芩苷的研究进展,发现黄芩苷具有抑制细胞增殖的作用,且能下调多种细胞中转化生长因子 β 1(Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的表达实现其药理作用^[16],而 TGF- β 1 在瘢痕化的形成过程中起重要作用,另外黄芩苷还可以通过防止促纤维化细胞因子 CTGF 的上调,从而阻止组织成纤维细胞增殖、表型转化和胶原合成^[17]。章沐曦等^[18]研究了黄芩苷对兔 Tenon 囊成纤维细胞增殖及 TGF- β 1 表达的影响,实验表明黄芩苷可以将细胞阻滞于 G₁ 期,通过下调细胞中 TGF- β 1 和 mRNA 含量抑制 Tenon 囊成纤维细胞增殖,可能成为青光眼术后抗瘢痕化的一种新药物。

黄芩苷为脂溶性药物,需要用 DMSO 液溶解,而 DMSO 有一定的细胞毒性,但当 DMSO 的浓度低于 0.1%时,对细胞的

毒性作用基本消失。而高浓度黄芩苷作用时间长时,具有一定的细胞毒性,但产生细胞毒性的浓度一般大于 80 μ g/ml,黄芩苷的有效药用浓度均低于该水平,但长时间作用的安全性还需进一步研究。

2.2 槲皮素

槲皮素(Quercetin, QU)广泛分布于多种植物的叶、花、果实中,具有多种生物活性和很高的药用价值,也是人类饮食中最主要的生物类黄酮之一,具有抗肿瘤、抗纤维化、抗氧化、清除自由基等多种药理作用。槲皮素是酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase, TPK)特异性抑制剂^[19],通过抑制 TPK 而使血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)不能与细胞膜受体结合^[20],而 PDGF 与成纤维细胞增殖密切相关,因此槲皮素可以抑制成纤维细胞增殖。近年研究证实,槲皮素还可以通过抑制 TGF- β mRNA 和 TGF- β 1、TGF- β 2 受体表达抑制胶原合成^[21]。Su Liu^[22]通过体外培养兔 Tenon 囊成纤维细胞,发现槲皮素对体外培养的兔 Tenon 囊成纤维细胞的增殖有明显抑制作用,通过抑制 G₁ 期的细胞过渡到 S 期和 G₂ 期来抑制细胞的增殖,且呈剂量时间依赖关系。槲皮素作为天然黄酮类化合物,不仅疗效高、毒副作用小,而且还有原料药来源丰富的特点,是比较理想的抗滤过道瘢痕化药物之一。

2.3 姜黄素

姜黄素(Curcumin)是从姜科、天南星科植物的根茎中提取的一种二酮类化合物,也是一种历史悠久的传统中药成分,具有抗纤维增殖、抑制血管生成、抗肿瘤、抗氧化、抗炎等多种药理作用,且无明显毒副作用,具有较好的临床应用前景。姜黄素可以通过 PPAR γ 途径增强细胞基质金属蛋白酶的表达抑制细胞外基质形成,进而诱导纤维细胞凋亡,抑制其增殖,以及通过 ERK 途径、NF κ B 激活抑制结缔组织生长因子(CTGF)的表达^[23]。另外,姜黄素还能够通过调节转化生长因子 TGF- β 1、I 型胶原和 c-Jun 蛋白的表达抑制成纤维细胞的增殖^[24]。蓝育青等^[25]通过姜黄素作用体外培养的人眼 Tenon 囊成纤维细胞发现:在 0~80 μ g/ml 浓度作用 24~96 h 范围内,姜黄素可以且呈剂量和时间依赖性抑制人眼 Tenon 囊成纤维细胞的增殖,分析认为抑制作用与姜黄素对细胞信号传导及各种细胞生长因子的影响有关,如可能与下调 NF- κ B,抑制 iNOS、COX-2 活性等,对防治青光眼手术区滤过道纤维瘢痕化,提高青光眼手术成功率提供了理论依据。

3 二萜类中药成分

土槿皮乙酸(Pseudolaric acid B, PAB)是属于二萜类化合物,是中药土槿皮的主要有效成分,具有抗生育、抗真菌、抗肿瘤、抗血管生成等药理作用,可抑制成纤维细胞增殖,促进其凋亡。PAB 还可通过抑制微管蛋白的多聚化,从而间接抑制血管的生成。另外,PAB 抑制 Bax 在线粒体的定位,并使 Bcl-2 仍维持于线粒体基质金属蛋白酶,同时促进细胞质 Bcl-2 的磷酸化,通过上调 Bax 和 Bcl-2 的表达,抑制 Bcl-2 与 Beclin 1 的结合,并上调 Beclin 1 蛋白的表达,最终诱导细胞自噬及老化^[26]。Cao 等^[27]研究表明 PAB 可以通过上调 Smad7 的 mRNA 的水平,干扰微管的聚集及解聚,进而诱导人肥厚性瘢痕成纤维细胞的凋亡。刘森^[28]通过实验表明 PAB 对体外培养的人眼

Tenon 囊成纤维细胞的增殖具有显著的抑制作用,可以呈剂量和时间依赖性诱导细胞凋亡;分析其作用机制与 BCL-2 有关,促进了细胞质 BCL-2 的磷酸化,通过抑制 BCL-2 的表达,抑制细胞增殖,士槿皮乙酸有望成为预防和辅助治疗青光眼滤过术后瘢痕化的新型药物。

4 其它具有抗纤维化作用的中药成分及作用机制

4.1 苦参碱

苦参碱(Matrine, Mat)是从苦参根及苦豆子中提取分离所得的生物碱类,除了具有抗炎、抗菌、抗病毒、抑制免疫、肿瘤等生物学作用外,还具有抗纤维化的作用。苦参碱能有效地抑制肝星状细胞的增殖,抑制肝内胶原的合成,起到抗肝纤维化的作用^[29];并在抑制皮肤纤维化及心肌纤维化方面也有明显作用。近年来研究发现,苦参碱还可以有效抑制人翼状胬肉成纤维细胞^[30]和人角膜成纤维细胞^[31]的增殖,推测苦参碱可能抑制人眼 Tenon 囊成纤维细胞的增殖,为青光眼滤过术后抗瘢痕化提供新的研究思路。

苦参碱抑制纤维化的作用机制之一是通过抑制 TGF- β 1 和 Smad3 mRNA 及蛋白的产生和表达,从而抑制 TGF- β /Smads 信号转导通路,进而抑制成纤维细胞增殖;另外苦参碱还可通过部分恢复 MMP-3 的表达,同时降低 TIMP-1、FN、IL-6、CTGF 和 α -SMA 的表达抑制纤维细胞增殖^[32]。

4.2 丹参酮 A

丹参酮 A(Tanshinone A, Tan A)是从传统的活血化淤类中药丹参中提取的脂溶性有效成分。Tan A 具有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦的功效,显著增加冠脉流量,对心血管系统的作用明显。目前研究发现 Tan A 在抗肿瘤、肝炎和皮肤病治疗、抑制成纤维细胞的增殖方面有一定作用。Tan A 在抑制心肌纤维化、皮肤纤维化和肾间质纤维化方面得到广泛研究,对成纤维细胞的抑制作用,主要通过降低细胞 I 型胶原分泌水平^[33]和提高 MMP-9mRNA 的表达^[34]抑制成纤维细胞的增殖。Tan A 可能具有抑制人眼 Tenon 囊成纤维细胞增殖的作用,成为防治青光眼滤过道瘢痕化的潜在用药。

大量的研究证明,川芎嗪、积雪草甙、粉防己碱、五倍子及三七总甙中的有效成分均能抑制体外培养的成纤维细胞增殖,并且随着药物浓度的增加及作用时间的延长,中药成分对成纤维细胞增殖的抑制作用愈强,即呈剂量及时间依赖关系。可能从中筛选出疗效确切、副作用少的抑制青光眼滤过道瘢痕化的中药单提取成分。

5 展望

中药单提成分在青光眼滤过手术后抗瘢痕化中的作用研究已经取得了一定发展,随着细胞生物学、分子生物学、组织工程学的建立及学科间的交叉发展,阐明青光眼滤过道愈合过程,联合应用抑制滤过道瘢痕化形成的不同阶段的药物,更准确地控制用药方法和用药剂量,进一步研究现有中药成分抗瘢痕化的作用机制,寻找疗效高、毒副作用小、来源丰富的中药成分,仍是青光眼术后抗瘢痕化的研究方向。但限于目前大多数研究还处于体外和动物实验阶段,尚有待于进一步明确各种中药单提成分对青光眼滤过道瘢痕化作用的机制,为临床随

机对照试验的研究奠定可靠的基础。

参考文献(References)

- [1] Mazza M, Capuano A. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study[J]. Eur J Neurol, 2006,13:1468-1471
- [2] Tang GX, Tian AJ, Wang XB, et al. Clinical efficacy of subconjunctival injection of Mitomycin C combined with acupuncture separation on the scarring filtration blebs [J]. Int J Ophthalmol, 2008,3 (12): 2526-2527
- [3] 史丰, 史惠玲, 李钟秀. 低剂量高三尖杉脂碱防治青光眼滤过手术后瘢痕化[J]. 中华眼科杂志, 1995, 31:345-346
Shi Feng, Shi Hui-ling, Li Zhong-xiu. Low dosage of homoharringtonine for prevention of cicatrization after glaucoma filtering surgery[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 1995,31(5):345-346
- [4] 于丹, 崔浩, 李静秋, 等. 中药高三尖杉脂碱在青光眼滤过术中临床应用[J]. 国际眼科杂志, 2007, 7:248-249
Yu Dan, Cui Hao, Li Jing-qiu, et al. The clinical application of homoharringtonine in the Filter glaucoma surgery [J]. International Journal of Ophthalmology, 2007,7:248-249
- [5] Wei YL, Xu L, Zhao XY. Mechanism related to inhibition of leukemia K562 cells by berbamine [J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2009,38(4):387-391
- [6] Duan H, Luan J, Liu Q, et al. Suppression of human lung cancer cell growth and migration by berbamine[J]. Cy to technology, 2010,62(4): 341-348
- [7] Liang Y, Xu RZ, Zhang L, et al. Berbamine, a novel nuclear factor kappaB inhibitor, inhibits growth and induces apoptosis in human myeloma cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009,30(12):1659-1665
- [8] Liang Y, Zhao XY, Wei YL, et al. Berbamine induces apoptosis of multiple myeloma RPM I 8226 cells by activating GADD45/JNK pathway [J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2009,38(5):439-444
- [9] 张俊芳, 顾宏卫, 秦柏, 等. 小檗胺抑制兔 Tenon 囊和滤过道内成纤维细胞增殖的实验研究[J]. 国际眼科杂志, 2011,11 (6):966-969
Zhang Jun-fang, Gu Hong-wei, Qin Bai, et al. Berbamine inhibits proliferation of fibroblasts in rabbit Tenon's capsule in vitro and filtering channel in vivo [J]. International Journal of Ophthalmology, 2011,11(6):966-969
- [10] 范莲, 袁志兰, 陈琴, 等. 羟基喜树碱抑制人眼 Tenon 囊成纤维细胞增殖的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 16:3067-3069
Fan Lian, Yan Zhi-lan, Chen Qin, et al. The inhibiting effects of Hydroxycamptothecine on the proliferation of human Tenon capsule fibroblasts[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011,16:3067-3069
- [11] Lee S, Lee H S, Baek M, et al. MARKs signaling is involved in camptothecin-induced cell death[J]. Mol cells, 2002,14:348-354
- [12] 陈君毅, 孙兴怀. 转染 Smad7 基因的人眼球筋膜成纤维细胞 I 型胶原蛋白及纤维连接蛋白表达的改变[J]. 中华眼科杂志, 2007, 43(2): 124-128
Chen Jun-yi, Sun Xing-huai. Changes of type I collagen and fibronectin expressions on cultured human Tenon's capsule fibroblasts transfected with Smad 7 vector [J]. Chinese Journal of Practical Ophthalmology, 2007,43(2):124-128
- [13] 杨柳, 李岱, 吴开力, 等. 汉防己甲对体外人眼 Tenon 囊成纤维细胞

- 的抑制效应[J].国际眼科杂志,2009,4(9):653-655.
- Yang Liu, Li Dai, Wu Kai-li, et al. The inhibiting effect of Tetrandrine on human fibroblasts Tenon's capsule [J]. International Journal of Ophthalmology,2009,4(9):653-655
- [14] Li YJ, Liu S, Lu F, et al. A role of functional T-type Ca^{2+} channel in hepatocellular carcinoma cell proliferation[J]. Oncol Report,2009,22(5):1229-1235
- [15] 李岱,孙明,李青春,等.汉防己甲素对人眼 Tenon 囊成纤维细胞中 bax、bcl-2、TGF- β 2 mRNA 表达的影响 [J]. 南方医科大学学报,2012,11:1-5
- Li Dai, Sun Ming, Li Qing-chun, et al. Effect of tetrandrine on bax, bcl-2 and TGF- β 2 mRNA expressions in cultured human Tenon's capsule fibroblasts [J]. Journal of Southern Medical University,2012,11:1-5
- [16] 苏宁,周乐全,匡忠生,等.黄芩苷下调 TGF- β 1 PKC 表达减少肾小管 IV-C 沉积的作用[J].中药新药研究与临床药理,2008,19(4):272-274
- Su Ning, Zhou Le-quan, Kuang Zhong-sheng, et al. Baicalin down-regulation TGF- β 1 and PKC will reduce the deposition of Renal tubular IV-C[J]. Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology,2008,19(4):272-274
- [17] 贾慧,陈晓玲,陈超,等.黄芩苷防止肺纤维化大鼠肺内结缔组织生长因子的上调[J].生理学报,2010,62(6):535-545
- Jia Hui, Chen Xiao-ling, Chen Chao et al. The baicalin can prevent the up-regulation of connective tissue growth factor. Chinese Journal of Physiology, 2010, 62(6):535-545
- [18] 章沐曦,李立.黄芩苷对兔 tenon 囊成纤维细胞增殖及 TGF- β 1 表达的影响[J].激光杂志,2010,31:86-89
- Zhan Mu-xi, Li Li. The effect of baicalin on proliferation of fibroblasts in rabbit tenon's capsule and the expression of TGF- β 1[J]. Laser journal,2010,31:86-89
- [19] Levitzki A, Gazit A. Tyrosine Kinase inhibition: An approach to drug development[J]. Science,1995,267:1782-1787
- [20] 刘彦芳,秦莉,张达,等.槲皮素的生物学活性研究进展[J].国际眼科杂志,2009,5(9):941-943
- Liu Yan-fang, Qin Li, Zhang Da, et al. The research progress of Quercetin biological activity[J]. International Journal of Ophthalmology, 2009,5(9):941-943
- [21] Qi BW, Zhao YL, Wei X, et al. A further investigation concerning correlation between anti-fibrotic effect of liposomal quercetin and inflammatory cytokines in pulmonary fibrosis[J]. European Journal of Pharmacology,2010,642:134-139
- [22] Liu S, Chen L. Inhibitive effects of quercetin on rabbit Tenon capsule fibroblasts proliferation[J]. Yan Ke Xue Bao,2005,21:175-178
- [23] O'Connell MA, Rushworth SA. Curcumin: potential for hepatic fibrosis therapy [J]. Br J Pharmacol,2008,153(3):403-405
- [24] 苏菁,徐宗佩.姜黄素药理作用研究进展[J].江西中医药,2010,8(41):78-80
- Su Jing, Xu Zong-pei. Pharmacological research progress of Curcumin[J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2010,8(41):78-80
- [25] 蓝育青,郑海生,张弛,等.姜黄素对人眼 Tenon 囊成纤维细胞抑制作用的研究[J].中国实用医药,2010,5:1-3
- Lan Yu-qing, Zheng Hai-sheng, Zhang Chi, et al. Inhibition effects of curcumin on human Tenon capsule fibroblast in vitro [J]. China's practical medical journal,2010,5:1-3
- [26] Yu JH, Wang HJ, Li XR, et al. Protein tyrosine kinase, JNK, and ERK involvement in pseudolaric acid B-induced apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells[J]. Acta Pharmacol Sin,2008,29(9):1069-1076
- [27] Cao B, Jiang MC, Lei ZY, et al. Effects of PLAB on apoptosis and Smad signal pathway of hypertrophic scar fibroblasts[J]. J Asian Nat Prod Res,2008,10(1-2):147-157
- [28] 刘森.土槿皮乙酸对青光眼成纤维细胞增殖抑制的实验研究[D].南昌:南昌大学,2011
- Liu Miao. Inhibitive effects of pseudolaric acid B on the proliferation of human Tenon's capsule fibroblasts [D]. Nanchang: Nanchang University,2011
- [29] Chen WZ, Zhou L, Zhang XR, et al. Effect of matrine on experiment rat liver fibrosis [J]. Chinese Journal of New Drugs,2000,19:410-412
- [30] 郑燕林,刘嘉立,王禹燕,等.苦参碱对体外培养人翼状胬肉成纤维细胞增殖的影响[J].中国中医眼科杂志,2007,17:85-87
- Zheng Yan-lin, Liu Jia-li, Wang Yu-yan, et al. Effect of matrine on the proliferation of human pterygium fibroblasts. Journal of Traditional Chinese Ophthalmology,2007,17:85-87
- [31] 周珍华,袁满红,邓珍.苦参碱对体外培养的人角膜成纤维细胞增殖的影响[J].中国眼科光学与视觉科学杂志,2010,12:113-117.
- Zhou Zhen-hua, Yuan Man-hong, Deng Zhen. Effect of Matrine on the Proliferation and Apoptosis of Human corneal Fibroblasts in vitro[J]. China's eye optical and visual science magazine,2010,12:113-117
- [32] 张丽华,陈邦恩,潘明佳.苦参碱药理作用研究进展[J].中草药,2009,40(6):1000-1003
- Zhang Li-hua, Chen Bang-en, Pan Ming-jia. Pharmacological research progress of matrine[J]. Chinese herbs,2009,40(6):1000-1003
- [33] Friedman DW, Boyd CD, Mackenzie JW, et al. Regulation of collagen gene expression in keloids and hypertrophic scars [J]. J Surg Res,1993,55:214-222
- [34] Ren ZH, Tong YH, Xu W, et al. Tanshinone A attenuates inflammatory responses of rats with myocardial infarction by reducing MCP-1 expression[J]. Phytomedicine,2010,17:212-218