

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.21.050

吴茱萸碱的药理学研究进展

张志仙 蒋美玲 王欣慧 李云展 龚国清[△]

(中国药科大学药理教研室 江苏 南京 210009)

摘要: 吴茱萸碱是芸香科植物吴茱萸、石虎和疏毛吴茱萸的干燥近成熟果实中的主要生物碱成分,具有多种药理作用。吴茱萸碱能抑制多种肿瘤细胞增殖,通过 caspase 或其他调控因素诱导肿瘤细胞凋亡坏死;抑制肿瘤细胞血管生成,阻止肿瘤细胞迁移和侵袭。通过 CGRP 的释放产生正性肌力、防止心脏过敏反应的作用;降低醛固酮的分泌影响血压;部分内皮依赖性舒张血管。改善阿尔茨海默症学习记忆能力,影响内分泌系统多种激素的释放分泌,并且具有减肥、降血糖、抗炎、镇痛、免疫调节等作用。吴茱萸碱对多方面都有显著药理作用,具有很强的药用价值,深入探讨其结构与活性的关系,并以此对其进行结构改造,提高其作用的选择性,降低副作用,有利于更好的开发利用这一资源。本文对近年来吴茱萸碱的药理学研究进展作一综述。

关键词: 吴茱萸碱;药理;抗肿瘤

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)21-4189-03

Progress on Pharmacological Effect of Evodiamine

ZHANG Zhi-xian, JIANG Mei-ling, WANG Xin-hui, LI Yun-zhan, GONG Guo-qing[△]

(Department of clinical pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT: Evodiamine is a major alkaloid compound extracted from the dry unripened fruit of *Evodia fructus* (*Evodia rutaecarpa* Benth, Rutaceae), which has been previously reported to have a wide range of pharmacological activities. Evodiamine inhibit in vitro angiogenesis, invasion and migration of tumor cells. Meanwhile, Evodiamine produces positive inotropic, chronotropic effects and a protective effect of cardiac anaphylactic injury and that the effects are related to stimulation of CGRP release. It also produces an endothelium-dependent vasodilatory effect and inhibit aldosterone release. Evodiamine improves cognitive abilities in the models of Alzheimer's disease and affect the secretion of testosterone. In addition, evodiamine has many pharmacological effects, including losing weight, anti-inflammatory, anti-nociceptive, immunoregulatory and so on. Further studies on the relationship between its structure and activity will contribute to improve the effect of selectivity and reduce side effects. Recent developments of pharmacological effect of evodiamine were highlighted in this review.

Key words: Evodiamine; Pharmacology; Anti-tumor

Chinese Library Classification: R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)21-4189-03

前言

吴茱萸为芸香科植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth, 石虎 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 或疏毛吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *ibodinieri* (Dode) Huang 的干燥近成熟果实,始载于《神农本草经》,距今已有上百年历史,是一种传统中药。具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的功效,常用于厥阳头痛、寒病腹痛、呕吐吞酸、五更泄泻、高血压等症。吴茱萸碱是其主要生物碱成分,是色胺吲哚类生物碱,其分子式为 $C_{19}H_{17}N_3O$, 分子量为 303.36。本文就近年来吴茱萸碱的药理作用研究进展作一综述,以便更好的开发利用这一药用资源。

1 抗肿瘤作用

1.1 抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡坏死

作者简介:张志仙(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:生化药理学,电话:13621582305, E-mail: xianrain@163.com

[△]通讯作者:龚国清,副教授,博士, E-mail: gongggq@hotmail.com

(收稿日期:2013-11-28 接受日期:2013-12-23)

吴茱萸碱能诱导人肝癌 HepG2、黑色素瘤 A375-S2、宫颈癌 HeLa 等多种肿瘤细胞凋亡。用 64、16、4、1、0.25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度的吴茱萸碱处理 HepG2 细胞 72 h 的抑制率分别为 74.0%、69.0%、60.5%、44.0%、16.4%。DAPI 染色后吴茱萸碱组癌细胞均表现出较为典型的细胞凋亡特征。流式细胞仪检测 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 吴茱萸碱作用 24 h 和 36 h 出现亚二倍体凋亡峰,细胞周期阻滞于 G2/M 期^[1]。Wang 等^[2]发现吴茱萸碱能引起 A375-S2 细胞核转录因子 NF- κ B 易位,用泛素-蛋白酶体抑制剂 MG132 预处理后,吴茱萸碱在 24 h 引起更多的 A375-S2 细胞死亡。MG132 能减少胞外调节蛋白激酶(ERK)磷酸化,激活 caspase-3,增加 Fas-L 表达,下调 Bcl-2 的表达,提示吴茱萸碱对 A375-S2 细胞诱导凋亡的作用与 caspase 有关,并能通过泛素-蛋白酶体途径增强。吴茱萸碱能剂量依赖性降低未分化甲状腺癌(ARO)细胞增殖率,将癌细胞阻滞在 G2/M 期伴随 cdc25c、cyclinB1、cdc2-p161 蛋白表达增加,在 48 h 至 72 h 能观察到细胞凋亡,caspase-8、caspase-9 和 caspase-3 被激活,提示吴茱萸碱抑制 ARO 细胞增殖和 caspase 通路有关^[3]。Zhang 等^[4]研究发现吴茱萸碱能够抑制体外结肠癌 Iovo 细胞的增殖,60 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时能阻滞细胞停留在 S 期并引起细胞凋亡,cas-

pase-8、caspase-9 和 caspase-3 被激活,进一步在结肠癌移植瘤模型中发现吴茱萸碱增加 Tunel 阳性细胞数,这些结果表明吴茱萸碱通过 caspase 凋亡通路和阻滞癌细胞停留在 S 期在离体和离体两方面抑制人结肠癌细胞增殖。

除了 caspase 依赖性通路,吴茱萸碱还通过其他调控因素诱导肿瘤细胞凋亡。信号传导和转录激活因子 3(STAT3)与原发肝细胞性肝癌细胞(HCCs)的发生、增殖、迁移及免疫抑制密切相关,Yang 等^[9]发现吴茱萸碱能有效抑制白介素-6(IL-6)介导的 STAT3 705 位酪氨酸激活,以及 STAT3 DNA 结合活性,下调 STAT3 介导的基因表达。在皮下移植瘤动物模型中,吴茱萸碱显著抑制 HepG2 细胞的生长。研究发现^[9]在体外吴茱萸碱与吉西他滨合用能显著增加胰腺癌细胞的坏死率,抑制胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(Akt)、蛋白激酶 A(PKA)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)的活性,并抑制 NF- κ B 的激活。而在体内,能够显著增加肿瘤细胞坏死,抑制 mTOR 和 PTEN 的激活,提示吴茱萸碱能够增加吉西他滨对胰腺癌细胞的疗效,这一作用与 PI3K/Akt 通路有关。

1.2 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

Ogasawara^[7]在研究中发现当肿瘤细胞在含有吴茱萸碱的纤维素结合板上培养时,其扩散受到明显抑制。用 10 mg/ml 处理的小鼠结肠癌细胞 26-L5 移植到小鼠体内后,肺转移抑制率达到 70%。而在 26-L5 细胞荷瘤鼠接种后第六天给予 10 mg/kg 吴茱萸碱,肺转移抑制率达 48%,与顺铂产生的抑制作用相当。相对于顺铂会严重减少小鼠体重,吴茱萸碱并不对实验期间小鼠体重产生影响。因此,吴茱萸碱有望作为一种有效化合物用于治疗肿瘤转移。

肿瘤的生长和侵袭扩散都依赖血管生成,抑制血管生成能降低肿瘤细胞侵袭进入循环系统的机会。Shyu 等^[9]用含吴茱萸碱的培养基培养人脐静脉上皮细胞(HUVEC)微管的形成与侵袭。实验结果表明,吴茱萸碱能直接抑制 HUVEC 细胞微管的形成与侵袭,局部运用吴茱萸碱能抑制鸡绒毛膜尿囊血管生成。基因检测表明吴茱萸碱抑制内皮细胞血管生成与血管内皮生长因子(VEGF)与 p44/p42 丝裂酶活化的蛋白激酶(MAPK, ERK)的表达。给予人重组 VEGF(165)(rhVEGF(165))能引起 HUVEC 细胞微管形成和 ERK 磷酸化,部分抑制吴茱萸碱的作用。实验结果表明吴茱萸碱是一个潜在的血管生成抑制剂。

2 对心血管系统作用

吴茱萸碱($0.03 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\sim 1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)剂量依赖性增强豚鼠离体心房收缩力,加快收缩频率,达到 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时能引起最大收缩。竞争性辣椒素受体(VR1)拮抗剂 Capsazepine ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、非竞争性 VR1 拮抗剂钆红($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和选择性降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂 CGRP8-37($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)能取消这种作用,提示吴茱萸碱对豚鼠离体心房的兴奋作用与激活 VR1 促进 CGRP 释放有关^[9]。

吴茱萸碱能防止心脏过敏性损伤。用特异性抗原牛血清白蛋白预先致敏的豚鼠心脏冠脉流量减少,左心室压明显降低,心率加快,P-R 期延长。使用吴茱萸碱 ($0.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)能够显著增加冠脉流出液中 CGRP 的含量,改善心

脏功能,缩短 P-R 期。 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 吴茱萸碱还能抑制窦性心动过速。吴茱萸碱对心脏过敏反应的保护作用可被 CGRP8-37 取消,提示吴茱萸碱对心脏过敏损伤的保护作用与 CGRP 的释放有关^[9]。

肿瘤坏死因子超家族(TNFSF)成员 LIGHT 在人类动脉硬化斑块中表达增高并具有诱导巨噬细胞内基质金属蛋白酶活性的能力。Heo 等^[11]在研究中发现吴茱萸碱降低 LIGHT 诱导的活性氧(ROS)、IF-6、IF-8 的产生,抑制趋化因子(CK)受体 CCR1、CCR2、胞间粘附分子(ICAM-1)的表达以及 ERK 1/2 和 p38 MAPK 的磷酸化,还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶抑制剂 AEBSF 能阻断 LIGHT 诱导的 CCR1、CCR2、ICAM-1 以及 MAPK 的迁移和激活。提示吴茱萸碱通过降低 ROS 产生,抑制 NADPH 氧化酶激活而发挥对 LIGHT 诱导的 CCR1、MAPK 等迁移和激活的抑制作用。

研究发现^[12]吴茱萸碱能减少人肾上腺球状带(ZG)细胞醛固酮的基础水平及血管紧张素 II (Ang II)诱导的醛固酮释放,并且降低 3H- 孕烯诺龙孵育的 ZG 细胞中 3H- 皮质酮和 3H- 醛固酮的放射活性。提示吴茱萸碱通过 Ang II 相关通路和降低醛固酮生成途径中 11β - 羟化酶(一种使脱氧皮质酮变成皮质酮的酶)的活性,而影响大鼠肾上腺 ZG 细胞中醛固酮的释放,从而对血压产生影响。

吴茱萸碱能部分内皮依赖性发挥血管舒张作用^[13]。对强直性收缩的抑制作用较位相收缩强,在不含 Ca^{2+} 液中加入 CaCl_2 后吴茱萸碱对肾上腺素所致收缩反应的抑制作用较加入 K^{+} 去极化液时强。结果表明吴茱萸碱主要是通过受体门控性 Ca^{2+} 通道减少血管平滑肌细胞(VSMC) Ca^{2+} 内流介导血管舒张作用。

3 减肥、降血糖作用

吴茱萸碱干预大鼠 13 周后,降低肥胖大鼠体重和 Lee's 指数,降低肥胖大鼠内脏脂肪重量和内脏脂肪重量指数,并降低肥胖大鼠血清总胆固醇和甘油三酯含量。吴茱萸碱能逆转肥胖并发的血管肥厚;与正常大鼠相比,肥胖大鼠胸主动脉组织和 DRG 中瞬态电压感受器阳离子通道(TRPV1)表达降低,血清和腹主动脉 CGRP 增加。吴茱萸碱和辣椒素能增加胸主动脉组织和 DRG 中 TRPV1 的表达;吴茱萸碱能降低血清和腹主动脉中 CGRP 含量,其作用机制可能与调节血清、血管组织和 DRG 中 CGRP 和 TRPV1 的表达有关^[14]。Hu 等^[15]发现 $4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的吴茱萸碱能抑制人类白前脂肪细胞(HWP)的分化,并下调基因启动子保守序列(GATA)结合蛋白 2 和 3(GATA2, GATA3) mRNA 和蛋白的表达,提示吴茱萸碱可能具有较好预防肥胖的作用。

体外实验中,吴茱萸碱能抑制 3T3-L1 和 C3H10T1/2 等脂肪细胞的分化,尤其是在早期诱导阶段。给 db/db 小鼠连续 14 天腹腔注射吴茱萸碱,小鼠体重明显减少,附睾白色脂肪组织与体重比值显著降低。血糖水平降低程度与罗格列酮相当,血浆胰岛素降低水平比罗格列酮更显著,吴茱萸碱还能改善脂肪和糖原沉积引起的肝损害^[16]。

4 抗炎镇痛作用

Lin 等^[17]研究吴茱萸碱是否能抑制低氧诱导的炎症反应,

结果发现吴茱萸碱能够剂量依赖性的抑制环氧化物酶(COX-2)和一氧化氮合酶(iNOS)表达,减少前列腺素(E2)释放。阻断低氧诱发的Akt, 70kDa核糖体蛋白S6激酶(p70S6K)和4E结合蛋白(4E-BP)磷酸化,调节低氧诱导性因子(HIF-1 α)翻译过程,对mRNA水平和蛋白降解率没有影响。提示吴茱萸碱主要通过介导Akt和p70S6K的去磷酸化而抑制低氧诱导的COX-2表达。吴茱萸碱显著抑制醋酸引起的扭体次数^[18],给予吴茱萸碱的小鼠离体回肠丧失了对感觉神经刺激的反应,保留了对迷走神经刺激的反应,吴茱萸碱通过感觉神经脱敏而发挥镇痛作用。

5 内分泌系统

吴茱萸碱可以通过降低细胞内环磷酸腺苷(cAMP)相关途径的活性,抑制3 β -羟基类固醇脱氢酶(3 β -HSD)等类固醇激素生成相关酵素的活性,降低并影响信号转导与RNA活化蛋白(StAR)表达,直接作用于大鼠肾上腺皮质束网带细胞抑制皮质酮分泌^[19]。10⁻⁴ mol·L⁻¹吴茱萸碱孵育大鼠睾丸间质细胞(TICs)1、2、4 h有效降低睾酮的基本水平以及人体绒毛膜促性腺激素刺激的睾酮分泌,抑制弗司扣林引起的睾酮释放。吴茱萸碱还可抑制8-Br-cAMP和雄甾烯二酮引起的睾酮释放^[20]。

6 对阿尔茨海默症作用

Yuan等^[21]利用Morris水迷宫实验检测吴茱萸碱对阿尔茨海默症小鼠学习和记忆能力的影响,正电子发射断层成像术/计算机断层成像术(PET/CT)检测脑组织糖摄取,酶联免疫吸附实验(ELISA)检测脑组织IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的表达水平,蛋白质印迹法(Western blot)测定COX-2蛋白表达水平,结果在SAMP8和APP(swe)/PS1(Δ E9)转基因小鼠模型中发现100 mg·kg⁻¹·d⁻¹吴茱萸碱显著改善小鼠学习和记忆能力,逆转阿尔茨海默症引起的糖摄取抑制,降低IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF- α)、COX-2等与阿尔茨海默症引起的炎症相关的因子。提示吴茱萸碱能改善阿尔茨海默病转基因模型小鼠的认知能力。

7 免疫抑制

吴茱萸碱通过Bcl-2、CDK2上调,抑制8周龄雄性C57BL/6小鼠体外培养的脾和胸腺淋巴细胞增殖诱导其凋亡,细胞分泌L-2和L-12的生物活性也明显下降,细胞内ROS水平增高,但随着药物处理时间的延长,细胞死亡率升高,死亡细胞内ROS水平明显降低^[22]。祝绚等^[23]分离BALB/c小鼠骨髓细胞,经GM-CSF体外诱导培养10天的未成熟DC细胞(iDC),利用SuperArray公司小鼠DC与抗原提呈细胞基因芯片MM-604对细胞功能相关基因进行检测,结果表明吴茱萸碱对DC作用涉及多个基因的表达调控,这些基因调控并影响着DC功能、分化和成熟。进一步利用抗体芯片技术和ELISA检测吴茱萸碱对DC分泌相关细胞因子的影响,结果显示吴茱萸碱促进了iDC和成熟DC(mDC)抗原提呈功能,对iDC、mDC的细胞因子IL-10、IL-12分泌功能无影响,吴茱萸碱处理iDC后上调大于2倍的细胞因子有7个,处理mDC后上调大于2倍的细胞因子有2个,这些细胞因子影响着DC的抗原摄取、

迁移、抗原提呈,为进一步寻找药物靶点提供了线索^[24]。

8 展望

吴茱萸碱是芸香科植物吴茱萸干燥近成熟果实中的一种主要生物碱成分,具有抗肿瘤、保护心脏、减肥、抗炎、镇痛等多种药理学活性。目前,对吴茱萸碱的研究主要侧重于其药理作用方面,且研究方法较传统,随着分子生物学、药物化学和药物代谢研究的不断深入,可帮助深入系统的研究其药理作用并阐明吴茱萸的现代药理作用机制。对于吴茱萸碱已知的药理作用,主要集中在抗肿瘤和保护心脏两方面,可深入探讨其结构与活性的关系,更加科学准确的阐明吴茱萸碱的活性与毒副作用,并以此对其进行结构改造,提高其作用的选择性,降低副作用,促进吴茱萸碱在临床上更安全和广泛的应用,使其药用价值得到更有效的开发和利用。

参考文献(References)

- [1] 朱丽红,刘小东,谭宇蕊,等.吴茱萸碱对人肝癌细胞HepG2的生长抑制及诱导凋亡作用[J].中国药理学通报,2009,25(1):68-71
Zhu Li-hong, Liu Xiao-dong, Tan Yu-hui, et al. Proliferation-inhibited and apoptosis-induced effects of evodiamine on human hepatoma cell line HepG2 [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2009, 25 (1): 68-71
- [2] Wang C, Li S, Wang MW, et al. Evodiamine-induced human melanoma A375-S2 cell death was mediated by PI3K/Akt/ caspase and Fas-L/NF-kappaB signaling pathways and augmented by ubiquitin-proteasome inhibition[J]. Toxicol In Vitro, 2010, 24(3): 898-904
- [3] Chen MC, Yu CH, Wang SW, et al. Anti-proliferative effects of evodiamine on human thyroid cell line ARO [J]. J Cell Biochem, 2010, 110(6): 1495-1503
- [4] Zhang C, Fan X, Xu X, et al. Evodiamine induces caspase-dependent apoptosis and S phase arrest in human colon lovo cells[J]. Anticancer Drugs, 2010, 21(8): 766-776
- [5] Yang J, Cai X, Lu W, et al. Evodiamine inhibits STAT3 signaling by inducing phosphatase shatterproof 1 in hepatocellular carcinoma cells [J]. Cancer Lett, 2013, 328(2): 243-251
- [6] Wei WT, Chen H, Wang ZH, et al. Enhanced antitumor efficacy of gemcitabine by evodiamine on pancreatic cancer via regulating PI3K/Akt pathway[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(1): 1-14
- [7] Ogasawara M, Matsubara T, Suzuki H, et al. Inhibitory effects of evodiamine on in vitro invasion and experimental lung metastasis of murine colon cancer cells[J]. Biol Pharm Bull, 2001, 24(8): 917-920
- [8] Shyu KG, Lin S, Lee CC, et al. Evodiamine inhibits in vitro angiogenesis: implication for antitumorigenicity [J]. Life Sci, 2006, 78(19): 2234-2243
- [9] Kobayashi Y, Hoshikuma K, Nakano Y, et al. The positive inotropic and chronotropic effects of evodiamine and rutaecarpine, in-doloquinazoline alkaloids isolated from the fruits of Evodia rutaecarpa, on the guinea-pig isolated right atria: Possible involvement of vanilloid receptors[J]. Planta Med, 2001, 67(3): 244-248
- [10] Rang WQ, Du YH, Hu CP, et al. Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea-pig cardiac anaphylaxis [J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2003; 367(3): 306-311

- Acad Sci U S A, 2008, 105(37): 13906-13911
- [26] Simmons CA, Alsberg E, Hsiong S, et al. Dual growth factor delivery and controlled scaffold degradation enhance in vivo bone formation by transplanted bone marrow stromal cells [J]. Bone, 2004, 35(2): 562-569
- [27] Roostaeian J, Carlsen B, Simhaee D, et al. Characterization of growth and osteogenic differentiation of rabbit bone marrow stromal cells[J]. J Surg Res, 2006, 133(2): 76-83
- [28] Wang A, Ding X, Sheng S, et al. Bone morphogenetic protein receptor in the osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells[J]. Yonsei Med J, 2010, 51(5): 740-745
- [29] Zhu L, Chuanchang D, Wei L, et al. Enhanced healing of goat femur-defect using BMP7 gene-modified BMSCs and load-bearing tissue-engineered bone[J]. J Orthop Res, 2010, 28(3): 412-418
- [30] Xu XL, Tang T, Dai K, et al. Immune response and effect of adenovirus-mediated human BMP-2 gene transfer on the repair of segmental tibial bone defects in goats[J]. Acta Orthop, 2005, 76(5): 637-646
- [31] Lu K, Zeng D, Zhang Y, et al. BMP-2 gene modified canine bMSCs promote ectopic bone formation mediated by a nonviral PEI derivative[J]. Ann Biomed Eng, 2011, 39(6): 1829-1839
- [32] Sitasuwan P, Lee LA, Bo P, et al. A plant virus substrate induces early upregulation of BMP2 for rapid bone formation [J]. Integr Biol (Camb), 2012, 4(6): 651-660
- [33] Jeon E, Yun YR, Kang W, et al. Investigating the role of FGF18 in the cultivation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e43982
- [34] Xia L, Xu Y, Chang Q, et al. Maxillary sinus floor elevation using BMP-2 and Nell-1 gene-modified bone marrow stromal cells and TCP in rabbits[J]. Calcif Tissue Int, 2011, 89(1): 53-64
- [35] Song X, Liu S, Qu X, Hu Y, et al. BMP2 and VEGF promote angiogenesis but retard terminal differentiation of osteoblasts in bone regeneration by up-regulating Id1 [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2011, 43(10): 796-804
- [36] 林春阳. 组织工程人工骨成骨活性因子 (BMP9, OPG) 相关研究 [D]. 重庆医科大学, 2011
- Lin Chun-yang. Studies about osteogenic factors (BMP9, OPG) of tissue engineering artificial bone [D]. Chongqing Medical University, 2011
- [37] Guo-ping W, Xiao-chuan H, Zhi-hui Y, et al. Influence on the osteogenic activity of the human bone marrow mesenchymal stem cells transfected by liposome-mediated recombinant plasmid pIRES--hBMP2-hVEGF165 in vitro[J]. Ann Plast Surg, 2010, 65(1): 80-84
- [38] Yuan SH, Gao CB, Yin CU, et al. Recombinant adeno-associated virus BMP-4/7 fusion gene confers ossification activity in rabbit bone marrow stromal cells[J]. Genet Mol Res, 2012, 11(3): 3105-3114
- [39] Lin CY, Chang YH, Kao CY, et al. Augmented healing of critical-size calvarial defects by baculovirus-engineered MSCs that persistently express growth factors[J]. Biomaterials, 2012, 33(14): 3682-3692

(上接第 4191 页)

- [11] Heo SK, Yun HJ, Yi HS, et al. Evodiamine and rutaecarpine inhibit migration by LIGHT via suppression of NADPH oxidase activation [J]. J Cell Biochem, 2009, 107(1): 123-133
- [12] Hung PH, Lin LC, Wang GJ, et al. Inhibitory effect of evodiamine on aldosterone release by Zona glomerulosa cells in male rats [J]. Chin J Physiol, 2001, 44(2): 53-57
- [13] Chiou WF, Liao JF, Chen CF. Comparative study of the vasodilatory effects of three quinazoline alkaloids isolated from Evodia rutaecarpa [J]. J Nat Prod, 1996, 59(4): 374-378
- [14] 石海莲, 郑沁乐, 吴大正. 吴茱萸碱对肥胖并发血管肥厚的作用研究[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(12): 1687-1692
- Shi Hai-lian, Zheng Qin-le, Wu Da-zheng. The preventive effect of evodiamine on vascular hypertrophy in obese rats [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2011, 27(12): 1687-1692
- [15] Hu Y, Fahmy H, Zjawiony JK, et al. Inhibitory effect and transcriptional impact of berberine and evodiamine on human white preadipocyte differentiation[J]. Fitoterapia, 2010, 81(4): 259-268
- [16] Bak EJ, Park HG, Kim JM, et al. Inhibitory effect of evodiamine alone and in combination with rosiglitazone on in vitro adipocyte differentiation and in vivo obesity related to diabetes [J]. Int J Obes (Lond), 2010, 34(2): 250-260
- [17] Lin YN, Pan SL, Liao CH, et al. Evodiamine represses hypoxia-induced inflammatory proteins expression and hypoxia-inducible factor 1alpha accumulation in RAW264.7[J]. Shock, 2009, 32(3): 263-269
- [18] Kobayashi Y. The nociceptive and anti-nociceptive effects of evodiamine from fruits of Evodia rutaecarpa in mice[J]. Planta Med, 2003, 69(5): 425-428
- [19] Po LY, Hsu LC, Shyi WW, et al. Effects of Evodiamine and Rutaecarpine on the Secretion of Corticosterone by Zone Fasciculata-Reticularis Cells in Male Rats[J]. J Cell Biochem, 2009, 108(2): 469-475
- [20] Lin H, Tsai SC, Chen JJ, et al. Effects of evodiamine on the secretion of testosterone in rat testicular interstitial cells [J]. Metabolism, 1999, 48(12): 1532-1535
- [21] Yuan SM, Gao K, Wang DM, et al. Evodiamine improves cognitive abilities in SAMP8 and APP (swe)/PS1 (ΔE9) transgenic mouse models of Alzheimer's disease [J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(3): 295-302
- [22] Hu HY, Song ZY, Deng L, et al. Immunoregulatory effect of evodiamine in mice of various germ lines[J]. Chinese Journal of Experimental Hematology, 2008, 16(4): 886-891
- [23] 祝绚, 梁华平, 鲍依稀. 基因芯片检测吴茱萸碱对小鼠 DC 细胞功能调控相关基因表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24(8): 78-82
- Zhu Xuan, Liang Hua-ping, Bao Yi-xi. Identification of the regulatory effect of evodiamine on functional regulation gene expressing in murine dendritic cell by microarrays analysis [J]. Chinese Journal of Immunology, 2008, 24(8): 78-82
- [24] 赖思含, 鲍依稀, 梁华平, 等. 吴茱萸碱对小鼠树突状细胞分泌细胞因子的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(9): 787-791
- Lai Si-han, Bao Yi-xi, Liang Hua-ping, et al. Effects of evodiamine on cytokine profiles secreted by murine dendritic cells [J]. Chinese Journal of Immunology, 2010, 26(9): 787-791