

## · 基础研究 ·

# 氧化苦参碱对病理性瘢痕成纤维细胞增殖凋亡的影响<sup>\*</sup>

吴江群 聂兴举 秦泽莲<sup>\*\*</sup>

(北京大学第三医院成形外科, 北京 100191)

**【摘要】 目的** 观察氧化苦参碱(oxymatrine, OM)对人病理性瘢痕成纤维细胞增殖、凋亡、细胞周期及细胞外信号调节激酶 1(ERK1)的影响,并且与瘢痕治疗常规药物氢化可的松(hydrocortisone, HC)的作用进行比较。 **方法** 原代的瘢痕疙瘩、增生性瘢痕和正常皮肤的成纤维细胞(KFb、HFb、NFb)采用组织块培养法培养,将氧化苦参碱( $2 \times 10^{-6}$  mol/L)、氢化可的松( $5.5 \times 10^{-9}$  mol/L)分别作用于 KFb、HFb、NFb,用四甲基偶氮唑蓝微量酶反应比色法(MTT)检测细胞增殖活力,流式细胞仪检测细胞凋亡、细胞周期、ERK1 的变化。 **结果** OM 能明显抑制 KFb、HFb 和 NFb 的增殖活性(抑制率分别为 12%, 14%, 10%),促进 KFb 的凋亡(增加 72%)。HC 明显抑制 KFb、HFb、NFb 的增殖(抑制率分别为 21%, 21%, 15%),并促进其凋亡(分别增加 184%, 121% 和 148%)。上述改变均有统计学意义。OM、HC 对三种细胞的细胞周期及 ERK1 表达无显著作用。 **结论** 类似氢化可的松,氧化苦参碱通过抑制瘢痕疙瘩、增生性瘢痕、正常皮肤成纤维细胞的增殖和促进瘢痕疙瘩成纤维细胞的凋亡作用而可能应用于瘢痕疙瘩和增生性瘢痕的治疗。

**【关键词】** 氧化苦参碱; 氢化可的松; 成纤维细胞; 增殖; 凋亡

中图分类号:R34

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2011)03-0259-05

**Effect of Oxymatrine on Cell Proliferation, Apoptosis, Cell Cycle and ERK1 Expression of the Fibroblasts Derived from Hypertrophic Scar and Keloids** Wu Jiangqun, Nie Xingjiu, Qin Zelian. Department of Plastic Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

**【Abstract】 Objective** To study the effects of oxymatrine (OM) and hydrocortisone (HC) on the function of the fibroblasts from keloid (KFb), hypertrophic scar (HFb), and normal skin (NFb). At mean time, to observe the differences in cell proliferation, apoptosis, cell cycle and the expression of ERK1 among KFb, HFb, and NFb. **Methods** KFb, HFb and NFb were derived from patients and then cultured in vitro. MTT were used to examine cell proliferation. Flow cytometry and FITC-Annexin V-PI doubled staining were employed to analyze cell apoptosis, cell cycle, and the expression of ERK1. **Results** OM decreased cell proliferation of KFb, HFb and NFb (inhibition rates were 12%, 14%, and 10%, respectively) but increased apoptosis by 72% in KFb. HC decreased cell proliferation of KFb, HFb and NFb (inhibition rates were 21%, 21% and 15%, respectively), but increased cell apoptosis of KFb, HFb and NFb by 184%, 121%, and 148%, respectively. Above data were significant in statistics. There were no any difference in cell cycle and ERK1 expression among the groups. **Conclusions** Similarly with HC, OM can control keloid and hypertrophic scar by suppressing fibroblast proliferation and inducing cell apoptosis.

**【Key Words】** Oxymatrine; Hydrocortisone; Fibroblast; Proliferation; Apoptosis

病理性瘢痕包括增生性瘢痕(hypertrophic scar, HS)和瘢痕疙瘩(keloid, K),是皮肤创伤过度愈合的结果,组织学特征为成纤维细胞增殖旺盛及胶原的过度沉积。病理性瘢痕的发病机制尚未完全阐明,其治疗一直是国内外学者研究的热点。

苦参生物碱是一类具有苦参碱-15 酮基结构的化合物,主要从苦参根及苦豆子中提取,临床

上应用最多及研究较深入的是苦参碱(matrine)及氧化苦参碱(oxymatrine),两者在一定条件下可以相互转化,具有多种药理作用<sup>[1]</sup>。有研究显示苦参碱具有抗纤维化的作用<sup>[2]</sup>。目前国内外尚无氧化苦参碱对病理性瘢痕成纤维细胞直接作用的研究报道,为了研究氧化苦参碱是否具有抑制细胞过度增殖的作用,本文以体外培养的过度增生性瘢痕和正

\* 国家自然科学基金资助课题(30170971)

\*\* 通讯作者, E-mail: qinzi@bjmu.edu.cn

常皮肤成纤维细胞作为实验对象,观察氧化苦参碱对人瘢痕疙瘩、增生性瘢痕和正常皮肤成纤维细胞增殖、凋亡、细胞周期及细胞外信号调节激酶(ERK1)的影响,探讨氧化苦参碱治疗瘢痕过度增生的可能性。

甾醇类激素是目前已知的对抑制瘢痕最有效的药物,也是临床上最常用的药物,它可通过抑制瘢痕 I、Ⅲ型胶原蛋白及前胶原基因原位表达<sup>[3]</sup>,抑制血小板源生长因子 BB(PDGF-BB)基因表达,抑制细胞增殖和生物合成并促进细胞凋亡<sup>[4]</sup>,抑制  $\alpha_1$  抗胰蛋白酶使胶原酶活性增加<sup>[5]</sup>等多种途径抑制瘢痕生长。本实验以氢化可的松作为阳性对照药物,并进一步了解其抑制瘢痕生长的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂与仪器

氧化苦参碱(原料药粉剂,99.9%)为宁夏盐池制药厂生产,溶于磷酸盐缓冲液(PBS)中并过滤除菌。氢化可的松注射液(金耀氨基酸有限公司,中国),Dulbecco 改良的 Eagle 培养液(DMEM 培养基)(Gibco,美国),胰蛋白酶(DIFCO,美国),胎牛血清(天津灏洋,中国),二甲基亚砜(DMSO)(Sigma,美国),四甲基偶氮唑蓝(MTT)(Sigma,美国),膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)和碘化丙啶(PI)双染试剂盒(BD,美国),细胞周期 DNA 检测试剂盒(BD,美国),异硫氰酸荧光素标记的磷酸化细胞外信号调节激酶 1 抗体[p-ERK1(E-4)FITC](Santa Cruz Biotechnology,美国),细胞固定/破膜试剂盒(PharMingen,美国)均为市售商品。酶标仪(Model 550)为美国 Bio-Rad 公司生产;FACS Calibur 流式细胞仪为美国 BD 公司产品。

### 1.2 人皮肤成纤维细胞培养

增生性瘢痕、瘢痕疙瘩为整形手术切除之组织,正常皮肤为整形、美容手术修剪弃之皮肤,在患者知情同意下,各取 10 例。手术切取的皮肤组织在无菌条件下经漂洗、剪碎,按常规组织块培养法<sup>[6]</sup>培养于含 20% 胎牛血清的 DMEM 培养液中,置 37℃,CO<sub>2</sub> 孵箱中培养,待长成致密单层后用 2.5 g/L 胰蛋白酶消化,以 1:3~4 传代。实验所用的细胞为第 2~5 代细胞。

### 1.3 实验分组

细胞有 3 种,即瘢痕疙瘩成纤维细胞(KFb)、增生性瘢痕成纤维细胞(HFb)、正常皮肤成纤维细胞(NFb)。每种细胞按照给药情况再分为 3 组:氧化苦参碱(500 μg/ml,  $2 \times 10^{-6}$  mol/L)组(OM)、氢化可的松(2 μg/ml,  $5.5 \times 10^{-9}$  mol/L)组(HC)和对照组(C)。氧化苦参碱、氢化可的松分别加入含有

10% 胎牛血清的 DMEM 培养液中,制成条件培养液,对照组不含药。每个细胞样本按试验分组进行药物处理,分别换用三种不同的条件培养液,继续培养 96 h,胰酶消化,收获细胞。

### 1.4 MTT 比色法测定细胞增殖状况

取  $5 \times 10^3$  个对数生长期细胞接种在 96 孔培养板中置 CO<sub>2</sub> 孵箱内培养过夜,换用无血清培养液培养 12 h,按分组加入条件培养液继续培养 96 h,加入 MTT 液 10 μl/孔培养 4 h,DMSO 裂解细胞,振荡显色,酶标仪测定 OD 值(测定波长 490 nm,参考波长 670 nm)。根据公式求出增殖抑制率(IR), $IR = [(对照孔平均 OD 值 - 给药孔平均 OD 值) / 对照孔平均 OD 值] \times 100\%$ 。

### 1.5 细胞凋亡分析

收获细胞,按照 Annexin V-FITC 和 PI 双染细胞凋亡检测专用试剂盒的操作说明书操作。用流式细胞仪检测标本,每管收集 20 000 个细胞。用流式仪自带的 Cell Quest 分析软件分析 Annexin V 阳性并且 PI 阴性细胞所占百分比,即细胞早期凋亡率。根据公式求出凋亡增加百分比,凋亡增加百分比 =  $[(给药组平均凋亡率 - 对照组平均凋亡率) / 对照组平均凋亡率] \times 100\%$ 。

### 1.6 细胞周期分析

收获细胞,按照细胞周期检测专用试剂盒的操作说明书操作。用流式细胞仪检测标本,每管收集 20 000 个细胞。用 ModFit LT 细胞周期分析软件分析结果,记录下每例细胞样品的 G<sub>0</sub>~G<sub>1</sub> 期、G<sub>2</sub>~M 期、S 期细胞百分比。

### 1.7 ERK1 的检测

收获细胞,取  $1 \times 10^6$  细胞放入流式细胞仪专用试管,试管内加入打孔素 Cytotfix/Cytoperm 25 μl,室温反应 20 min,加入 1 ml PBS,离心 5 min,去上清,加入 300 μl PBS 重悬细胞。流式细胞仪检测,每管收集 20 000 个细胞。CellQuest 软件分析每管细胞的平均荧光强度。

### 1.8 数据处理及统计学分析方法

用 SPSS13.0 进行统计学分析。数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。瘢痕疙瘩组、增生性瘢痕组、正常皮肤组组间比较采用单因素方差分析方法(ANOVA, ),两两比较用 LSD 法,方差不齐时选择 Games-Howell 方法进行分析, $P < 0.05$  为有统计学意义的标准。

## 2 结果

### 2.1 瘢痕和皮肤成纤维细胞活力的比较

见表 1。HFb 的 OD 值比 NFb 增加 19% ( $P < 0.05$ );KFb 的 OD 值比 NFb 增加 12%,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与对照组相比,OM 显著降低

NFb( $P < 0.05$ )、HFb( $P < 0.001$ )和KFb( $P < 0.01$ )的OD值,OM对NFb、HFb和KFb的增殖抑制率分别为10%、14%和12%。HC亦明显使NFb( $P < 0.01$ )、HFb( $P < 0.01$ )和KFb( $P < 0.001$ )的OD值降低,HC对NFb、HFb和KFb的增殖抑制率分别为15%、21%和21%。OM与HC的增殖抑制率没有显著差异。

表 1 氧化苦参碱、氢化可的松对正常皮肤、增生性瘢痕、瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖情况 (OD) 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

组别	OD 值			F 值	P 值
	NFb	HFb	KFb		
C	0.323 ± 0.045	0.384 ± 0.089 <sup>#</sup>	0.362 ± 0.138	4.799	0.010
OM	0.291 ± 0.037 <sup>*</sup>	0.330 ± 0.075 <sup>***</sup>	0.317 ± 0.121 <sup>**</sup>	2.602	0.078
HC	0.276 ± 0.035 <sup>**</sup>	0.305 ± 0.075 <sup>**</sup>	0.287 ± 0.112 <sup>***</sup>	1.591	0.207
F 值	17.026	9.976	4.872		
P 值	0.000	0.000	0.009		

C:对照组;OM:氧化苦参碱组( $2 \times 10^{-6}$  mol/L);HC:氢化可的松组( $5.5 \times 10^{-9}$  mol/L)  
NFb:正常皮肤成纤维细胞;HFb:增生性瘢痕成纤维细胞;KFb:瘢痕疙瘩成纤维细胞  
与NFb比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$   
与C组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ,<sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$

2.2 细胞凋亡分析结果

见表2、图1。与NFb比较,HFb的细胞凋亡率高62%,KFb的细胞凋亡率低31%,但其差异均未表现出统计学意义( $P > 0.05$ )。分别给予OM、HC干预,实验显示OM诱导三种细胞发生凋亡的程度不同,它能使KFb、NFb凋亡率分别增加72%和61%,对原本已有较高凋亡水平的HFb促进作用轻

微(仅增加11%),其对3种成纤维细胞的促凋亡作用只有在原本凋亡率低的KFb组有统计学意义( $P < 0.05$ )。HC明显促进KFb、HFb、NFb发生细胞凋亡,能使三者凋亡率分别增加184%( $P < 0.05$ )、121%( $P < 0.01$ )和148%( $P < 0.001$ ),对3种成纤维细胞的促凋亡作用无显著差别( $P > 0.05$ )。

表 2 氧化苦参碱、氢化可的松对正常皮肤、增生性瘢痕、瘢痕疙瘩成纤维细胞的凋亡率的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

组别	凋亡率 (%)			F 值	P 值
	NFb	HFb	KFb		
C	1.18 ± 0.65	1.91 ± 1.50	0.82 ± 0.65	2.562	0.098
OM	1.90 ± 1.49	2.12 ± 1.13	1.41 ± 0.80 <sup>*</sup>	0.953	0.400
HC	2.93 ± 1.47 <sup>***</sup>	4.23 ± 2.25 <sup>**</sup>	2.33 ± 1.52 <sup>*</sup>	2.613	0.094
F 值	3.597	5.747	4.183		
P 值	0.043	0.008	0.031		

C:对照组;OM:氧化苦参碱组( $2 \times 10^{-6}$  mol/L);HC:氢化可的松组( $5.5 \times 10^{-9}$  mol/L)  
NFb:正常皮肤成纤维细胞;HFb:增生性瘢痕成纤维细胞;KFb:瘢痕疙瘩成纤维细胞  
与C组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ,<sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$

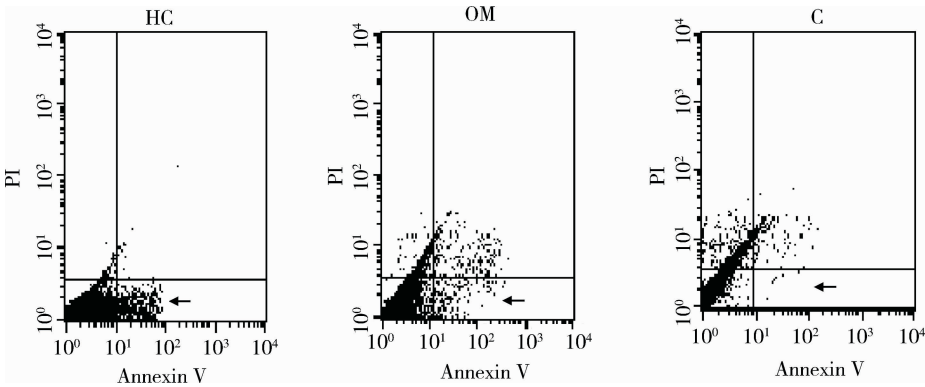


图 1 氢化可的松 (HC)、氧化苦参碱 (OM) 与对照组 (C) 瘢痕疙瘩成纤维细胞的凋亡率  
箭头所指右下象限的小点代表凋亡细胞 (Annexin V 阳性并且 PI 阴性)

2.3 细胞周期分析结果

见表 3,KFb、HFb、NFb 所处不同细胞周期的比例差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与对照组相比,

OM 增加 S 期细胞比例的作用无统计学意义( $P > 0.05$ )。HC 对细胞周期无明显影响。

表 3 氧化苦参碱、氢化可的松对正常皮肤、增生性瘢痕、瘢痕疙瘩成纤维细胞的细胞周期的影响( $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

组别	NFb( % )			HFb( % )			KFb( % )		
	G <sub>0</sub> - G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub> - M	S	G <sub>0</sub> - G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub> - M	S	G <sub>0</sub> - G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub> - M	S
C	91.34 ± 7.23	5.49 ± 5.28	3.16 ± 2.40	87.75 ± 7.40	4.84 ± 5.42	7.41 ± 5.10	91.93 ± 3.39	3.86 ± 4.22	4.21 ± 3.36
OM	86.60 ± 9.22	4.86 ± 4.06	7.02 ± 8.77	87.15 ± 10.16	1.91 ± 2.56	10.17 ± 0.26	86.24 ± 3.39	3.92 ± 3.99	9.84 ± 12.11
HC	90.62 ± 6.69	6.39 ± 5.90	4.45 ± 4.10	88.92 ± 9.54	2.78 ± 3.10	8.77 ± 10.00	92.31 ± 7.15	3.43 ± 3.18	4.26 ± 1.99
F 值	0.971	0.202	1.044	0.097	1.490	0.247	1.948	0.040	1.614
P 值	0.393	0.818	0.367	0.908	0.243	0.783	0.167	0.961	0.223

C:对照组;OM:氧化苦参碱组( $2 \times 10^{-6}$  mol/L);HC:氢化可的松组( $5.5 \times 10^{-9}$  mol/L)  
NFb:正常皮肤成纤维细胞;HFb:增生性瘢痕成纤维细胞;KFb:瘢痕疙瘩成纤维细胞

2.4 ERK1 检测结果

见表 4,KFb、HFb、NFb 的 ERK1 表达无明显差异( $P > 0.05$ )。OM 抑制 KFb、HFb、NFb 的 ERK1 表

达,其抑制率分别为 3%、21% 和 25%,但无统计学意义;而 HC 对 ERK1 表达未见明显影响。

表 4 氧化苦参碱、氢化可的松对正常皮肤、增生性瘢痕、瘢痕疙瘩成纤维细胞的 ERK1 表达的影响( $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

组别	ERK1 平均荧光强度( % )			F 值	P 值
	NFb	HFb	KFb		
C	28.99 ± 15.46	21.64 ± 10.74	21.18 ± 14.13	0.948	0.402
OM	21.72 ± 11.42	17.07 ± 8.06	20.61 ± 12.10	0.509	0.607
HC	27.99 ± 10.80	21.57 ± 10.90	21.96 ± 12.67	0.902	0.419
F 值	0.864	0.689	0.022		
P 值	0.434	0.511	0.979		

C:对照组;OM:氧化苦参碱组( $2 \times 10^{-6}$  mol/L);HC:氢化可的松组( $5.5 \times 10^{-9}$  mol/L)  
NFb:正常皮肤成纤维细胞;HFb:增生性瘢痕成纤维细胞;KFb:瘢痕疙瘩成纤维细胞

3 讨论

苦参型生物碱具有抗炎<sup>[7]</sup>、免疫调节<sup>[8]</sup>、抗纤维化<sup>[2,9]</sup>、保肝抗病毒<sup>[10]</sup>、改善心肌重塑<sup>[11]</sup>、抗心律失常<sup>[12]</sup>、抗肿瘤<sup>[13]</sup>、减小缺血再灌注损伤<sup>[14]</sup>等多种作用。但目前国内外尚无氧化苦参碱对病理性瘢痕成纤维细胞直接作用的研究报道,本实验的一个重要目的就是观察氧化苦参碱对病理性瘢痕成纤维细胞的作用并力图阐明其机制。  
本实验结果表明,增生性瘢痕成纤维细胞的增殖活性略高于正常皮肤成纤维细胞。氧化苦参碱、氢化可的松能明显抑制成纤维细胞的增殖活性,对 3 种组织来源的成纤维细胞皆有效,它们对 3 种组织来源的各成纤维细胞的增殖抑制的作用幅度无明显区别。氢化可的松在低浓度( $5.5 \times 10^{-9}$  mol/L)的条件下就可显著抑制成纤维细胞的增殖活性,而氧化苦参碱则需在较高浓度( $2 \times 10^{-3}$  mol/L)的条

件下才可明显抑制成纤维细胞的增殖。  
凋亡是一种主动的细胞自然死亡过程,目前的研究表明,细胞凋亡对创伤后病理性瘢痕的形成和发展有非常重要的意义,病理性瘢痕中多种凋亡基因的表达出现异常<sup>[15]</sup>,而且凋亡细胞数较正常皮肤细胞偏低<sup>[16]</sup>,说明病理性瘢痕形成过程中细胞数量增多,凋亡不足是重要的原因。我们的实验表明瘢痕疙瘩成纤维细胞的凋亡率最低,这与他人研究结果吻合。增生性瘢痕的凋亡率最高,可能原因是部分来源的增生性瘢痕标本病程较长(1、2 年后),此时,增生性瘢痕已处于晚期。早期瘢痕细胞功能活跃处于增殖高峰,后期增殖力逐渐减退甚至可低于正常皮肤,组织通过凋亡使瘢痕退化。反映在临床上,即表现为从早期的充血红肿增殖期到晚期的瘢痕萎缩软化的变化。本实验观察到氧化苦参碱、氢化可的松诱导 3 种来源的成纤维细胞发生细胞凋亡的作用明显不同。氧化苦参碱诱导 3 种成纤维细胞

发生细胞凋亡的作用强度虽然不如氢化可的松,但是氧化苦参碱的作用似有一定的选择性。它虽然对正常皮肤、增生性瘢痕成纤维细胞的凋亡也有一定的促进,但是作用并不显著,尤其是对已有较高凋亡水平的增生性瘢痕促进作用轻微(11%),氧化苦参碱促凋亡作用只在原本凋亡率低的瘢痕疙瘩组有统计学意义,且作用最强(72%)。我们推测氧化苦参碱的作用有双向调理性,它的作用取决于细胞的原有功能状态。这是较之于氢化可的松的明显优势。氢化可的松对 3 种来源的成纤维细胞促进细胞凋亡的作用没有明显区别。氧化苦参碱的这一机制可望用于治疗瘢痕疙瘩,氧化苦参碱对于瘢痕疙瘩成纤维细胞的选择性促进凋亡的作用特点将有助于在对病变组织发挥治疗作用时不影响周围正常皮肤的功能。

细胞外信号调节激酶(ERK1/2 或称 P42/44)是迄今研究最为透彻的一条丝裂素激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号传导通路。ERK1/2 是多种生长因子的下游蛋白,主要参与细胞因子包括生长因子在内的细胞分裂、增殖以及分化等过程。一般认为磷酸化 ERK1/2 是细胞功能活跃状态的标志,细胞内有磷酸化的 ERK 的阳性表达,表明该细胞处于功能活跃状态,通过检测组织中 ERK 的变化,可推测组织的增殖情况和过程<sup>[17]</sup>。胡建莉等<sup>[18]</sup>研究显示,氧化苦参碱能通过抑制 ERK1 活性而抑制食管癌细胞株 Eca109 的增殖。本实验结果表明氧化苦参碱略微抑制成纤维细胞 ERK1 的表达,但无统计学意义,氢化可的松没有造成瘢痕疙瘩、增生性瘢痕、正常皮肤成纤维细胞的 ERK1 表达的任何改变。氧化苦参碱是否通过干预 ERK1 表达发挥药理作用尚难以下结论,需要更多的实验证实。

本研究通过体外实验证实,氧化苦参碱能够抑制瘢痕疙瘩、增生性瘢痕、正常皮肤成纤维细胞的增殖,促进瘢痕疙瘩成纤维细胞的凋亡,其与氢化可的松有类似作用,因此,氧化苦参碱可能具有潜在的治疗病理性瘢痕的应用前景。

## 参考文献

- 冯 晓,汤焕梅,沈烈行. 苦参碱的药理学研究概况. 药物流行病学杂志,2005,14:331-333.
- 姜孟臣,陈 虹. 苦参碱抗纤维化作用研究进展. 武警医学院学报,2003,12(2):145-146.
- 徐少骏,关宝祥,鲍卫汉,等. 康宁克通对增生性瘢痕 I、III 型胶原蛋白及前胶原基因原位表达的影响. 中华整形外科杂志,2000,16(4):236-238.
- 鲍卫汉,徐少骏. 激素治疗瘢痕的机理研究. 中华外科杂志,2000,38(5):378-381.
- Diegelmann RF, Bryant CP, Cohen IK. Tissue alpha-globulins in keloid formation. *Plast Reconstr Surg*,1977,59:418-423.
- 李海红,周 岗,付小兵,等. 人皮肤成纤维细胞的培养和鉴定. 中国危重病急救医学,2005,17(2):89-92.
- 秦泽莲,庄红明,刘 燕,等. 氧化苦参碱延长小鼠异体移植心肌存活期及其免疫机理的研究. 中国中西医结合杂志,1990,10(2):99-100.
- 秦泽莲,刘 燕,邓鸿业,等. 氧化苦参碱对正常和移植小鼠免疫功能的影响. 中国中西医结合杂志,1996,16(基础理论研究特集):240-242.
- Chen X, Sun R, Hu J, et al. Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis by oxymatrine is associated with regulation of fibroblast proliferation and collagen production in primary culture. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*,2008,103(3):278-286.
- 申保生,宋新文. 氧化苦参碱对慢性乙型肝炎患者血清细胞因子及肝纤维化指标的影响. 中国中西医结合杂志,2008,28(1):17-19.
- 杨钰萍,沈祥春,刘兴德,等. 氧化苦参碱对急性心肌梗死诱发实验性大鼠心肌重塑的影响. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):125-133.
- Cao YG, Jing S, Li L, et al. Antiarrhythmic effects and ionic mechanisms of oxymatrine from *Sophora flavescens*. *Phytother Res*,2010,24(12):1844-1849.
- 郑艳敏,李 轩,赵红艳,等. 苦参碱和氧化苦参碱对 SMMC27721 细胞增殖及 Stat3, Stat5 基因表达的影响. 中国中药杂志,2008,33(19):2234-2237.
- 陈诗奉,王 贺. 缺血预处理与氧化苦参碱对肺缺血再灌注损伤保护的实验研究. 四川大学学报(医学版),2009,40(3):398-402.
- Nassiri M, Woolery-Lloyd H, Ramos S, et al. Gene expression profiling reveals alteration of caspase 6 and 14 transcripts in normal skin of keloid-prone patients. *Arch Dermatol Res*,2009,301(2):183-188.
- Appleton I, Brown NJ, Willoughby DA. Apoptosis, necrosis, and proliferation possible implications in the etiology of keloids. *Am J Path*,1996,149(5):1441-1447.
- 张 璐,姜 勇,张 琳. 丝裂素活化蛋白激酶信号传导通路研究进展. 国外医学·生理病理科学与临床分册,1999,19:84-87.
- 胡建莉,伍 钢,肖 兰. 氧化苦参碱对人食管癌细胞株 Eca109 增殖及凋亡的影响. 中国医院药学杂志,2007,27(12):1662-1665.

(收稿日期:2011-01-07)

(修回日期:2011-02-09)

(责任编辑:王惠群)