

• 实验研究 •

冬连三七组分调控 AGEs/p38MAPK 改善糖尿病动脉粥样硬化兔氧化应激的机理研究^{*}

靳昭辉¹, 靳冰^{1△}, 高普¹, 宋光熠², 刘征堂¹, 相田园¹

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 辽宁省基础医学研究所, 辽宁 沈阳 110005)

摘要: 目的 研究冬连三七组分 (Composition of Ophiopogon polysaccharide, Notoginseng total saponins and Rhizoma Coptidis alkaloids CONR) 调控 AGEs/p38MAPK 信号转导通路改善糖尿病动脉粥样硬化 (diabetic atherosclerosis, DA) 兔氧化应激反应。方法 设立空白组、模型组、辛伐他汀组、CONR 高剂量组、CONR 低剂量组、SB203580 组; 脉推注四氧嘧啶并且配合腹主动脉内膜球囊损伤术诱导雄性纯种新西兰大白兔的 DA 模型, 实验组分别每日给予 CONR 450 mg/kg、CONR 150 mg/kg; 辛伐他汀 3 mg/kg 灌胃 10 周, 12 h 重复腹腔注射 SB203580 2 mg/kg 10 周; 正常组每日给予生理盐水 20 mL 灌胃作为对照。结果 实验各组对 AGEs 均有降低作用, 对 p-p38MAPK 蛋白高表达均有抑制作用, 与模型组比较差异有统计学意义。CONR 高、低剂量组、辛伐他汀组对 p-p38MAPK 蛋白的抑制作用优于 SB203580 组 ($P < 0.01$), CONR 高、CONR 低剂量组、辛伐他汀组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。模型组大兔血清 MDA 高于空白组, 有统计学差异 ($P < 0.01$)。给药后, CONR 高剂量组、SB203580 组及辛伐他汀组显著降低 MDA ($P < 0.01$)。模型组 SOD 活性显著降低 ($P < 0.01$), 实验各组显著增强 SOD 活性 ($P < 0.01$)。结论 冬连三七组分可能通过干预 AGEs/p38MAPK 信号转导通路改善 DA 兔的氧化应激反应。

关键词: 冬连三七组分; 糖尿病动脉粥样硬化; AGEs/p38MAPK 信号通路; 氧化应激反应

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2018)02-0001-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.02.001

Effects of Composition of Ophiopogon Polysaccharide, Notoginseng total saponins and Rhizoma Coptidis Alkaloids on the Inflammatory Response of Atherosclerosis Rabbit Model by Controlling p38MAPK

JIN Zhao-hui¹, JIN Bing¹, GAO Pu¹, SONG Guang-yi², LIU Zheng-tang¹, XIANG Tian-yuan¹

(1. Geriatric Research Center of Xiyuan Hospital of China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China;
2. Liaoning Basic Medical Research Institute, Shenyang 110005, China)

ABSTRACT: **Objective** The purpose of this study was to explore the effects of composition of Ophiopogon polysaccharide, Notoginseng total saponins and Rhizoma Coptidis alkaloids (CONR) on Oxidative stress reaction of diabetic atherosclerotic rabbit model by intervening AGEs/p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) signal pathway. **Methods** Setting up blank group, model group, CONR high-dose group, CONR low-dose group, SB203580 group, simvastatin group. DA rabbits were established by alloxan intravenous injection with abdominal aorta intima balloon injury, the experimental groups were daily given CONR 450 mg/kg and CONR 150 mg/kg, Simvastatin 3mg/kg for 10 weeks, SB203580 (p38MAPK inhibitor) 2 mg/kg intraperitoneal injection, 12 h repeated for 10 weeks; in the control group, 20 mL of saline was daily administered. **Results** The serum AGEs of the model group were higher than that in the blank group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). After 10 weeks of administration, the experimental groups had reduced effect on AGEs, which was statistically significant compared with the model group. The high expression of p-p38mapk protein in each group

收稿日期: 2018-03-09

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金(81374026); 中国中医科学院名医名家传承项目(05-78)

第一作者简介: 靳昭辉(1984-), 女, 中国中医科学院西苑医院博士后, 主治医师, 研究方向: 老年病的中医药基础与临床研究。△通信作者: 靳冰, E-mail: lordnec@126.com

were inhibited significantly compared with the model group ($P<0.01$). The inhibitory effect of p-p38MAPK protein in CONR high and low dose group, simvastatin group were better than that in SB203580 group ($P<0.01$). There was no statistically significant difference between CONR high and low dose group and simvastatin group ($P<0.01$), there was statistically significant difference compared with normal control group ($P<0.01$). The MDA in model group were higher than that in blank group. After the treatment, CONR high dose group, the SB203580 group and simvastatin group has lower effect on MDA in DA big rabbit ($P<0.01$); The SOD activity was significantly enhanced in the experimental groups ($P<0.01$). **Conclusion** The traditional Chinese medicine composition may be able to inhibit Oxidative stress reaction of atherosclerotic rabbit modle by intervening p38MAPK signal pathway.

KEY WORDS: composition of Ophiopogon polysaccharide, Notoginseng total saponins and Rhizoma Coptidis alkaloids, traditional Chinese medicine composition; diabetic atherosclerosis; p38MAPK signaling pathway; Oxidative stress reaction

糖尿病发病率呈上升趋势,预计到 2035 年,全球糖尿病患者将超过 5.9 亿^[1]。糖尿病动脉粥样硬化(diabetic atherosclerosis, DA)是一种独立的糖尿病并发症,危害大;而氧化应激是 DA 发生、发展的核心机制之一^[2]。

高糖状态下,体内蛋白质与还原糖可以在非酶条件下发生反应形成稳定的共价化合物,即晚期糖基化产物(AGEs),AGEs 活化晚期糖基化产物受体(RAGE),从而激活 p38MAPK 信号传导通路^[3],引起级联反应从而引起/促进细胞氧化应激状态。

本课题所采用的中药组分冬连三七组分(麦冬多糖 40%、黄连生物碱 30%、三七总皂甙 30% CONR)是三味中药主要有效成分的组方,在前期研究中,经过反复测验优选配伍的比例,目前已是实验用药的最佳配伍方案。我们在前期 4 项国家自然科学基金课题研究中发现^[4-5]:CONR 能够调控降低 DA 大白兔血糖相关指标,减少组织中 AGEs、RAGE 的含量,调整脂质代谢紊乱,有效减轻氧化应激反应造成的内皮细胞、血管及微血管、脏器组织的损伤,从而有效地改善糖尿病血管病变症状。

本实验研究 CONR 调控 AGEs/p38MAPK 信号转导通路对 DA 大白兔氧化应激的作用,并对其机理进行探讨。

1 材料与方

1.1 动物 雄性纯种新西兰大白兔(辽宁长生生物技术有限公司提供,SCXK(辽)2010-0001),体质量 2.2~2.8 kg。实验前适应性喂养 1 周,单笼喂养,自由饮食,温度(22±2)℃、湿度(70±5)%。

1.2 药物 CONR(北京同仁堂药业公司)、辛伐他汀(杭州默沙东制药有限公司,140213)、四氧嘧啶(BDH Limited Poole England,5272460J)、SB203580(Calbiochem 公司)。

1.3 试剂与仪器

1.3.1 主要试剂 鼠抗兔 p-p38MAPK 抗体(美国 Sigma 公司);羊抗兔 IgG、GAPDH 羊抗兔、HPR(北京天德悦);SA 标准品(美国 Sigma 公司);蛋白抽提试剂,Millipore 2 mg/mL;BCA 蛋白定量试剂盒(Pierce);5 X 还原样品缓冲液、10 X TBST PH 8.0、湿转缓冲液 B、10 X Tris-Glycine-SDS(赛诺博);NC 膜,0.45 μm 孔径(Millipore);考马斯亮蓝 G-250(Appli Chem);中分子量预染蛋白 Marker(Fermentas);Bis-Acrylamide、Tween-20、TEMED(Pierce);α-actinin、Trizma base、NP-40、Glycine(Sigma);蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂(Roche);丽春红染色液、Ponceau S、DTT、Stripping Buffer、Bromphenol Blue、PMSFAcrylamide、APS(AMRESCO)。

1.3.2 主要仪器 倒置相差显微镜;CO₂ 培养箱;超净工作台;37℃温箱;超低温冰箱;酶标分析仪;优普超纯水机;激光共聚焦扫描显微镜;全自动生化分析仪、微量加样器;湿盒。凝胶成像系统;紫外/可见分光光度计。酶标仪,低温离心机;MiniP-4、湿转电泳槽(Cavoy);酸度计 PH211(Hanna);半干槽、电泳仪(伯乐生命);水平脱色摇床、电动组织匀浆仪(上海琪特)。

1.4 实验方法

1.4.1 DA 大兔模型制备 雄性新西兰大白兔随机取 10 只作为空白对照组,其余 50 只兔耳缘静脉推注无菌生理盐水配制的 5%四氧嘧啶(100 mg/kg bw)^[16-17],6 h 和 12 h 腹腔注射 10%葡萄糖 10 mL/只,72h 后测 FBG,选取 13.5 mmol/L≤FBG≤23.5 mmol/L 兔。空白对照组喂食普通饲料 30 g/(kg d),每日分 4 餐喂养。模型兔喂高脂饲料(含 2%胆固醇、0.5%胆酸和 5%猪油)30 g/(kg d);1 周后实验各组在 40 mg/kg bw^[16-18]戊巴比妥钠麻醉下球囊导管行腹主动脉内膜球囊损伤术,术后实验各组分别每日给予 CONR 450 mg/kg、

CONR 150 mg/kg;辛伐他汀 3 mg/kg 灌胃;SB203580 2 mg/kg 腹腔注射^[19],12 h 重复给药。作为对照,每日给予空白组生理盐水 20 mL。10 周后,于最后 1 次灌药/腹腔注射 1 h 后(灌药/腹腔前禁食不禁水 12 h),腹主动脉采血,无菌分离血清,经 56 ℃,30 min 灭活处理后,-20 ℃保存备用;取左心室组织备用^[20]。

1.4.2 ELISA 法测定血清中 AGEs、FBG、superoxide dismutase(SOD)、malondialdehyde(MAD) 提取各组血清,按照 Elisa 试剂盒说明操作,检测各组 AGEs、FBG、SOD、MAD 血清水平。

1.4.3 Western-blotting 法测定各组 p-p38MAPK 蛋白含量 提取心肌细胞总蛋白,BCA 法定量。-20 ℃保存。取 70 μg 的 DA 兔心肌细胞样品,进行凝胶电泳,转膜,摇匀(4 ℃,过夜),加入封闭液和适当的一抗,用 TBST 冲洗滤膜 4 次,每次 10 min,加入二抗,室温孵育 60 min,用 TBST 冲洗 3 次,每次 10 min。PVDF 膜上加入显影液,室温下停放 1 min。用保鲜膜包装(尽量避免气泡)。以 α-肌动蛋白为内参,用 ODYSSEY 红外凝胶扫描系统定量分析各条带的总灰度值。

1.5 统计学方法 所有实验数据数据采用均数±标

准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用统计软件 SPSS16.0 多组间比较应用单因素方差分析,组间比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冬连三七组分对糖尿病动脉硬化兔空腹血糖的影响 结果示:CONR 高、CONR 低剂量组对 FBG 均有降低作用,显著低于模型组($P < 0.05$);而 SB203580 组、辛伐他汀组对 DA 兔的 FBG 没有明显降低作用($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 DA 兔模型建立情况 术后 10 周,分别选取并处死 1 只正常兔、2 只模型兔,取胸主动脉。主动脉病变分布情况:空白对照组无病变,模型组胸主动脉内膜有许多黄白色或橙红色条纹凸起,病变严重的,大部分主动脉有斑块覆盖。

2.3 冬连三七组分对糖尿病动脉硬化兔血清中 AGEs、MAD、SOD 的影响 结果显示:CONR 高剂量组、CONR 低剂量组、SB203580 组对 AGEs 均有降低作用,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。CONR 高剂量组、SB203580 组及辛伐他汀组对 DA 大兔的 MDA 有降低作用($P < 0.01$);实验各组 SOD 活性较模型组显著增强($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 冬连三七组分对糖尿病兔空腹血糖 FBG、AGEs、MAD、SOD 的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(mmol·L ⁻¹)	AGEs/(mmol·L ⁻¹)	FBG/(mmol·L ⁻¹)
模型组	683.4±113.5	15.4±2.82	413.7±73.6	17.85±3.78
空白组	1125.6±217.2*	8.53±1.05*	259.4±43.4*	5.42±0.38*
CONR 高剂量组	959.1±154.2*	9.82±2.16*	283.8±51.5*	10.57±3.47*
CONR 低剂量组	795.8±124.3	12.5±2.42*	367.3±60.4*	12.84±3.79*
SB203580 组	867.7±133.4*	11.7±2.59*	331.9±62.7*	17.50±4.23
辛伐他汀组	975.9±146.6*	9.15±2.51*	386.1±69.9	16.38±4.49

注:与模型组比较,* $P < 0.01$

2.4 Western blotting 法测 DA 兔心肌细胞 p-p38MAPK 蛋白含量的表达

结果显示:模型组较正常对照组心肌 p-p38MAPK 蛋白表达升高,有显著统计学差异($P < 0.01$)。CONR 高、低剂量组及辛伐他汀组较模型组对 p-p38MAPK 蛋白高表达均有抑制作用($P < 0.01$)。CONR 高剂量组、低剂量组、辛伐他汀组对 p-p38MAPK 蛋白的抑制作用优于 SB203580 组($P < 0.01$),CONR 高、低剂量组及辛伐他汀组之间 p-p38MAPK 蛋白的抑制作用无差异($P < 0.01$),与正常对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1、表 2。



图 1 Western blotting 法测 CONR 对 DA 兔心肌细胞 p-p38MAPK 蛋白的表达

表 2 CONR 对 DA 兔心肌 p-p38MAPK 蛋白的影响

组别	p-p38MAPK
模型组	1.45±0.07■
正常组	0.51±0.03*
CONR 高剂量组	0.79±0.07*■
CONR 低剂量组	1.12±0.13*▲■
SB203580 组	0.91±0.12*■
辛伐他汀组	0.89±0.06*■

3 讨论

3.1 糖尿病动脉粥样硬化氧化应激机制 糖尿病动脉粥样硬化是其慢性并发症的基本病理改变之一。氧化应激在糖尿病动脉粥样硬化发病过程中作用非常重要。随着近年来研究的深入,许多证据表明糖尿病血管并发症与自由基介导的脂质过氧化有关,糖尿病动脉硬化的产生机制和发展过程和氧化应激存在着密切的关系,SOD、MDA 能有效反映出氧化应激水平^[21]。高血糖状态下,长期的代谢失衡生成大量的氧自由基(ROS)^[22-23],ROS 可以通过 AGEs 等多种途径和直接作用引起血管内皮损伤^[24-25],导致血管病变产生并发症。MDA 是 ROS 与不饱和脂肪酸发生过氧化反应的脂质最终代谢产物,其水平变化可以反映机体氧化应激损伤程度,SOD 是清除 ROS 的关键酶,在抗氧化应激损伤中发挥重要作用^[26-27]。

本次研究结果显示,和正常大兔相比四氧嘧啶并且配合腹主动脉内膜球囊损伤术诱导雄性纯种新西兰大白兔的 DA 模型有着相对较高的 MDA,而 SOD 水平相对较低,指示体内氧化应激水平增加;并且还发现 DA 大兔主动脉有斑块形成,主动脉内膜增厚,表明较高的氧化应激水平及持续高糖状态能促进 DA 的形成。

3.2 AGES/p38MAPK 与糖尿病动脉粥样硬化氧化应激 葡萄糖和蛋白质结合能形成 AGEs,高血糖环境下,蛋白质非酶糖基化则会增加,最终形成不可逆的晚期糖基化终产物^[28-29]。AGEs 与特异受体 RAGE 结合,RAGE 作为一个信号转导受体,可通过激活 MAPK 等信号通路^[20],使活性氧基团产生增多而参与氧化应激损伤^[30-31]。p38MAPK 是 MAPKs 超家族成员之一,有研究发现^[32]p38MAPK 可导致和加速氧化应激,是氧化应激过程的重要调节蛋白,在糖尿病并发症的形成中起重要作用。作为 p38MAPK 特异性抑制剂,SB203580 能抑制 p38MAPK 通路及其后续的级联反应,发挥生物学效应^[33]。模型组 p-p38MAPK 蛋白呈现高表达,CONR 各组及 SB203580 组对 p-p38MAPK 蛋白体现出部分抑制作用,表明 p38MAPK 通路激活确实参与了 DA 兔心肌氧化应激过程。

3.3 中药配伍组分治疗 DA 的理论依据 中医学认为 DA 的发病由多种因素参与,导致阴虚燥热兼有血瘀,这也是消渴病及其并发症的主要病机。依据这一理论,以滋阴清热、活血祛瘀为机理,结合现代研究进

展,笔者创建了冬连三七组分,由黄连生物碱、三七总皂甙、麦冬多糖组成。

黄连生物碱能促进葡萄糖酵解,胰岛 β 细胞功能恢复和再生,增强胰岛素敏感性,降低胰高血糖素水平^[34],增加 SOD 活性,抑制 p38MAPK,改善氧化应激反应^[35]。麦冬多糖可以降低血糖、降低胰岛素的敏感性,可能与其有效改善氧化应激有关^[36]。三七总皂苷能具有抗氧化应激、影响自由基生成、改善微循环、增强免疫力等药理作用^[37-38]。

冬连三七组分对糖尿病动脉粥样硬化兔模型具有防治作用。CONR 降低 DA 兔血糖水平,降低 AGEs 的过量产生,抑制 p-p38MAPK 蛋白高表达,降低其血清 MDA 等氧化应激因子水平,进而提示,中药配伍组分可能部分通过调控 AGEs/p38MAPK 信号传导通路抑制氧化应激反应而控制 DA 的发生发展过程。

参考文献:

- [1] L. GUARIGUATA,D. R. WHITING,I. HAMBLETON,et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. Diabetes Research and Clinical Practice,2014,103(2):137-149.
- [2] BROWNLEE M. The pathobiology of diabetic complications:a unifying mechanism [J]. Diabetes,2005,54(6):1615-1625.
- [3] 侯改霞,习雪峰,肖国强. 有氧运动对糖尿病大鼠主动脉胶原代谢的影响及其可能机制研究 [J]. 山东体育学院学报,2013,29(5):47-51
- [4] 蒋可,高普,刘剑刚,等. 麦冬和黄连组分配伍对糖尿病大鼠心肌组织的保护作用 [J]. 中医杂志,2011,52(2):144-146.
- [5] 赵玉秀. 冬连胶囊治疗老年 2 型糖尿病及早期视网膜病变的临床研究[J]. 糖尿病新世界,2016(4):19-21.
- [6] 孙其伟. 冬连胶囊治疗老年 2 型糖尿病及早期视网膜病变的临床与实验研究[D]. 北京:中国中医科学院,2007.
- [7] 孙海鹏. 中西医结合改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能的临床研究 [D]. 石家庄., 河北医科大学,2011.
- [8] 王锐,高普,刘剑刚. 冬连胶囊对实验性糖尿病大鼠早期胰岛素抵抗的影响 [J]. 国际中医中药杂志,2009,31(3):203-204.
- [9] 赵方,张志宏,赵丽香. 血清超敏 C-反应蛋白和白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子- α 水平在 2 型糖尿病肾病患者中的变化及临床意义[J]. 中国实用医刊,2011,38(10):22-23.

- [10] 孙其伟,刘剑刚,高普. 冬连胶囊治疗老年 2 型糖尿病早期视网膜病变临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009,16(1):67-68.
- [11] 相田园,高普,宋光熠,等. 中药配伍组分改善糖尿病大血管病变的作用机制 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017,23(1):68-70.
- [12] 相田园,靳冰,宋芊,等. 中药配伍组分改善糖尿病血管病变大免氧化应激损伤的机理研究 [J]. 环球中医药, 2016,9(3):287-291.
- [13] 靳昭辉,高普,宋光熠,等. 中药配伍组分干预 p38MAPK 信号传导通路改善糖尿病动脉硬化免炎症反应的机理研究[J]. 云南中医学院学报,2017(5):1-5.
- [14] 宋芊,相田园,许建梅,等. 冬连胶囊对 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠 p38MAPK、CREB1 及 TGF β 1 蛋白表达的影响 [J]. 中医药信息,2016,33(1):1-5.
- [15] 张哲,王超. 通心络胶囊对糖尿病心肌病小鼠的心脏保护作用[J]. 中国现代应用药学,2015,32(10):1161-1165.
- [16] 陈剑峰. 糖尿病动脉粥样硬化免模型的建立 [J]. 畜牧兽医科技信息,2009,15(10):36.
- [17] 高玲,陈琴,康丽娜,等. 糖尿病和非糖尿病动脉粥样硬化免模型的建立 [J]. 中国实验动物学报,2007(3):179-182.
- [18] 高玲,陈琴,康丽娜,等. 糖尿病和球囊损伤对兔食饵性动脉粥样硬化形成的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志,2007(8):591-594.
- [19] 万强. 内脏脂肪素激活 MAPKs 通路参与动脉粥样硬化形成及小檗碱的干预研究[D]. 广州:南方医科大学,2014.
- [20] 韦倩,盖国忠,伊鹏菲,等. 牛膝药理血清对血管内皮细胞影响的实验研究 [J]. 长春中医药大学学报,2008,24(3):244-245.
- [21] COSENTINO F,ETO M,DEPAOLIS P,et al. High glucose causes up regulation of cyclo oxygenase and alter prostanoind profile in human endothelial cells:role of protein kinase C and reactive oxygen species[J]. Circulation,2003,107(7):1017-1023.
- [22] FORSTERMANN U. MUNZEL T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease:from marvel to menace [J]. Circulation,2006,113(13):1708-1714.
- [23] BROWNLIE M. The pathobiology of diabetic complications:a unifying mechanism [J]. Diabetes,2005,54(6):1615-1625.
- [24] AESIM C,JONATHAN G,MICHAEL A R. Mitogen-activated protein kinase mediate matrix metalloproteinase-9 expression in vascular smooth muscle cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2000,20(12):2527-2532.
- [25] YIM M B,YIM H S,LEE C,et al. Proteinglycation:creation of catalytic sites for free radical generation[J]. Ann N Y Acad Sci,2001,928:48-53
- [26] 闫映竹. 参芪复方抗 2 型糖尿病 KK-Ay 小鼠大血管病变氧化应激的量效关系研究 [D]. 成都:成都中医药大学,2015.
- [27] 岳宗相,王艳红,刘致勤,等. 参芪复方对糖尿病血管氧化应激相关蛋白表达的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013,8(11):1156-1159.
- [28] 魏聪,申锬,胡兵. 糖尿病大血管病变的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2010,30(10):1292-1296.
- [29] 裘丽红,苏建,张保华,等. 2 型糖尿病合并缺血性脑血管病患者颈动脉内-中膜厚度与糖化血红蛋白、超敏 C 反应蛋白的相关性研究 [J]. 中国实用神经疾病志, 2012,15(21):21-24.
- [30] WIDMANN C,GIBSON S,JARPE M B,et al. Mitogen-activated protein kinase:conservation of a three-kinase module from yeast to human [J]. Physiol Rev,1999,79(1):143-180.
- [31] TOMLINSON D R. Mitogen-activated protein kinases as glucose transducers for diatetic complications [J]. Diabetologia,1999,42(11):1271-1281.
- [32] AESIM C,JONATNAN G,MICHAEL A R,et al. Mitogen-activated protein kinase mediate matrix metalloproteinase-9 expression in vascular smooth muscle cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2000,20(12):2527-2532.
- [33] 杨新疆,齐翠花,郑勇,等. SB203580 对肝纤维化大鼠肝脏 I、III 型胶原蛋白表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2014,22(3):310-318.
- [34] 李晓苗,王海军,李源,等. 黄连素降糖作用机制研究进展[J]. 陕西医学杂志,2012,41(11):1547-1549.
- [35] 李航,骆英,熊景,等. 盐酸小檗碱治疗糖尿病肾病的临床和实验研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(12):1714-1717.
- [36] 陆洪军,宋丽娜,付天佐,等. 麦冬多糖对亚急性衰老小鼠皮肤组织衰老程度的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015,35(8):2160-2162.
- [37] 李玉卿,朱月春,赵文娟,等. 三七总皂苷免疫调节作用研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(6):96-98.
- [38] 王鑫丽,农祥. 三七总皂苷的药理作用及其抗皮肤光老化的作用机制[J]. 皮肤病与性病,2015,37(3):151-153.