

· 中西医结合学术进展 ·

传承创新、求真务实

——福建中西医结合研究院 10 年学术进展

彭 军 吴锦忠 林久茂 褚剑锋 廖联明 吴银生 李西海 张松富 刘献祥

福建中西医结合研究院,自 2005 年 7 月 3 日成立以来(图 1),旨在构建高水平的中西医结合研究中心。经过 10 年的发展,研究院现有肿瘤研究所、骨病研究所、心脑血管病研究所、循证医学中心和医学实验中心,成为中西医结合一级学科博士学位授权点单位和博士后流动站,更是国家中医药管理局中西医结合临床重点学科。其中,医学实验中心是以大型科学仪器设备和高端科学技术手段为基础的中医药实验技术支撑体系和共享平台,实验室面积约 2 000 m²,拥有小动物磁共振、PET/SPECT/CT、蛋白质谱仪和高速分选型流式细胞仪等大型、精密科研实验仪器 100 多台(件)(图 2),仪器设备总值达 8 000 多万元;建有蛋白组学、生化与分子生物学、细胞生物学、动物影像及形态学、中药提取分析等系统的实验技术研究平台;并依托有 1 个福建省重点实验室和 3 个国家中医药管理局科研三级实验室。全体科研人员沿着研究院规划,围绕中西医结合消化道肿瘤、老年性骨病、心血管病等开展深入的研究,已形成稳定而有特色的研究方向。



图 1 韩启德副委员长、汪毅夫副省长向研究院陈可冀院长授牌(2005 年 7 月 3 日)



注:A 为小动物磁共振仪;B 为 MoFlo XDP 超速分选型流式细胞仪;C 为 PET/SPECT/CT;D 为蛋白质谱仪

图 2 医学实验中心部分大型仪器

1 中西医结合消化道肿瘤研究

1.1 肝癌研究

中医学认为肝癌形成的首要因素是邪毒积聚,在临床治疗过程中患者的证型存在从实证到气血两虚、气阴不足的转换。根据其证型特点,在围手术期及围化疗期,配合使用清热解毒、益气养阴中药,可取得较好疗效^[1,2]。杜建教授治疗肝癌的经验方解毒消癥饮(夏枯草、白花蛇舌草、山慈菇、苦参)和扶正抑瘤方(黄芪、女贞子、灵芝、淮山药)结合手术、化疗药物治疗肝癌,可以提高药物疗效、提高患者的生活质量和改善患者的免疫功能^[2]。在此基础上肿瘤研究所对这两个复方进行了系列研究。

1.1.1 计算机模拟筛选复方抗消化道肿瘤的活性分子研究 首先对解毒消癥饮和扶正抑瘤方进行成分和可能机制分析,然后以此 2 方为研究对象,使用计算机模拟筛选出可能包含的靶标 12 个,如扶正抑瘤方的 TNF- α 、IL-2,解毒消癥饮的细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase 2, Cdk2)、B 淋巴细胞瘤基因-xL(B-cell lymphoma-xL, Bcl-xL)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),结果发现解毒消癥饮的主要活性成分为齐墩果酸和熊果酸,扶正抑瘤方的主要活性成分为红景天

作者单位:福建中西医结合研究院(福州 350122)

通讯作者:彭 军, Tel: 0591 - 22861303, E-mail: pjunlab@hotmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.10.1157

苷、叶酸、刀豆氨酸等^[3-6]。在此基础上进一步筛选出含活性成分较高的 4 种药物组成新方扶正清解方(黄芪、女贞子、白花蛇舌草、夏枯草),该复方已申请国家专利(专利号:ZL201010130786.0)。

1.1.2 扶正抑瘤方改善免疫功能研究 围手术期及化疗期的肝癌患者多表现免疫功能低下,从而影响药物疗效。扶正抑瘤方可改善肝癌患者的免疫功能状态,提高手术及化疗疗效,首先采用计算机模拟结果表明扶正抑瘤方的靶标包含肿瘤免疫相关蛋白 TNF- α 和 IL-2,然后进行临床和实验研究,结果表明扶正抑瘤方可显著提高 CD3、CD4 T 淋巴细胞的表达及 CD4/CD8 的比值,提高外周血 NK 细胞的百分含量及细胞因子 IL-2 及 TNF- α 的表达^[7,8]。进一步通过荷瘤动物实验,发现扶正抑瘤方能明显提高小剂量 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)的抗肿瘤效果,验证了通过扶正中药增强免疫功能可以提高化疗效果^[9]。

1.1.3 解毒消癥饮诱导细胞凋亡及抑制血管新生作用 细胞凋亡和血管新生异常与肝癌的发生、发展及转移密切相关。计算机模拟筛选表明解毒消癥饮的靶标包含凋亡及血管新生的相关蛋白 Bcl-xL 和 VEGF,在此基础上进行实验研究,结果表明解毒消癥饮可通过 Bcl-2 家族相关的线粒体凋亡通路促进肝癌细胞凋亡,抑制 Bmi1 和 Wnt/ β -catenin 信号通路,抑制肝癌细胞增殖。进一步研究发现解毒消癥饮能够抑制移植瘤小鼠血管新生相关因子 VEGF、干细胞抗原 1(Stem cell antigen-1, SCA-1)的表达^[10]。

1.1.4 解毒消癥饮对肝癌干细胞的影响 肝癌干细胞对化疗药物的不敏感性可能是肝癌复发、转移的主要原因。研究表明肝癌患者外周血内皮祖细胞(Endothelial progenitor cells, EPC)值均出现明显升高,中药复方干预后 EPC 明显下降,表明解毒消癥饮和扶正抑瘤方联合应用具有抑制血管内皮祖细胞的作用。动物实验表明复方联用可抑制小鼠肿瘤组织中干细胞表面标志物 c-kit、CD133 表达^[11]。

1.1.5 扶正清解复方对肝癌 TPK-RAS-MAPK 通路的调控 TPK-RAS-MAPK 信号传导通路是细胞周期重要调控途径之一,在肿瘤的发生中起着十分关键的作用。首先应用分子对接计算机模拟研究发现:白花蛇舌草、夏枯草可与 TPK-RAS-MAPK 信号传导通路中的上游蛋白 Cdk2 结合,对肿瘤细胞具有一定的抑制作用,因此研究扶正清解复方对肝癌 TPK-RAS-MAPK 信号传导通路四个级联层次(TPK、RAS、ERK1/2、p38)蛋白表达的影响,结果发现扶正清解复方通过调节 P38 MAPK 蛋白磷酸化,从而抑制

肝癌细胞增殖并诱导其凋亡^[12]。

1.2 大肠癌研究

大肠癌从本质上是局部组织细胞异常生长为特征的系统性疾病,使得现代医学“单靶点高选择性配体”的药物研发模式日益暴露出局限性,也凸显出治疗上“从整体出发和多靶点作用”的重要性;而“多靶点、多途径作用与注重整体调节”正是中医药治疗的特色所在。中医学认为“湿热蕴毒下迫大肠、热伤肠络、毒邪成痼”是大肠癌发病的关键病机,应以“清热解毒、消痈散结”为主要治则。因此,选用临床上有明确抗肿瘤疗效的清热解毒类中药,如片仔癀、白花蛇舌草、半枝莲、夏枯草及败酱草等,探讨其治疗大肠癌的药效作用和分子机制。

1.2.1 中药抗大肠癌的疗效 通过体内外实验研究结果表明片仔癀、白花蛇舌草、半枝莲及夏枯草等清热解毒中药均有明确的抗大肠癌作用,对裸鼠大肠癌皮下移植瘤和小鼠结肠炎相关性结肠癌(Colitis-associated cancer, CAC)均有显著的抑制作用,并对小鼠的体重没有明显影响,表明该中药无明显的毒副作用^[13-18]。体外细胞实验结果也显示上述中药可显著抑制人大肠癌细胞株 HT-29 的增殖,降低细胞活力,使细胞形态发生改变,细胞密度减少,呈明显的剂量和时间依赖性^[19-23]。

1.2.2 中药抗大肠癌的作用机制 片仔癀、白花蛇舌草、半枝莲、夏枯草、败酱草等中药可通过抑制抗凋亡因子 Bcl-2 和促增殖因子 Cyclin D1、CDK4 等表达,促进促凋亡因子 Bax 和抑增殖因子 p21 的表达,并可通过激活半胱天冬酶(Caspase)级联反应增加 Caspase-9 和 Caspase-3 的活性,最终引起肿瘤细胞凋亡和抑制大肠癌细胞增殖^[13-17, 19-28];还可通过抑制大肠癌移植瘤组织 VEGF-A、碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)及其受体 VEGFR2、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)等表达,抑制人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)和大肠癌 HT-29 细胞 VEGF-A 的表达,发挥抗肿瘤血管新生的作用^[29-35]。进一步研究发现上述中药可通过线粒体凋亡途径诱导细胞凋亡^[19-22];并可调控 STAT3、Hedgehog、PI3K/Akt、ERK、p38、JNK、p53 等多条细胞信号通路的活化,调节相关基因的表达,从而诱导大肠癌细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抗肿瘤血管新生^[13-16, 27-31]。该研究结果证实了中药具有“多靶点、多途径、多环节和整体调节”的作用特点。

1.2.3 中药抑制大肠癌干细胞的作用 有研究发现片仔癀、白花蛇舌草可通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥抑制大肠癌干细胞的作用,可显著降低大肠癌干细胞的比例,抑制大肠癌干细胞的活力、存活能力及克隆球的形成能力,抑制大肠癌干细胞耐药基因 ATP 结合盒蛋白 B 亚家族成员 1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1, ABCB1) 和 ATP 结合盒蛋白 G 亚家族成员 2 (ATP-binding cassette subfamily G member 2, ABCG2) 的表达;可抑制大肠癌细胞和大肠癌移植瘤干细胞标记物 G 蛋白耦联受体 5 (G-protein coupled receptor 5, LGR-5) 和胚胎肝细胞特异性标记物 OCT-4 (Octamer-4) 的表达,并且上调腺瘤样结肠息肉易感基因 (Adenomatous polyposis coli gene, APC) 及 p- β -catenin 的表达,下调生存素 (Survivin) 的表达^[36,37]。

1.2.4 中药逆转大肠癌多药耐药的作用 研究发现片仔癀、白花蛇舌草等中药具有逆转大肠癌多药耐药的作用,可增加大肠癌多药耐药细胞内 5-FU、阿霉素、罗丹明 (Rh-123) 蓄积,增加对 5-FU 等化疗药物的敏感性;可通过下调 P-gp 和 ABCG2 的表达发挥抑制耐药细胞的药物外排功能;下调 Bcl-2、CyclinD1、CDK4 和上调 Bax 的表达诱导耐药细胞凋亡、抑制细胞增殖;抑制大肠癌耐药细胞的迁移和黏附^[38,39]。

1.2.5 中药抑制大肠癌的转移作用 肿瘤缺氧和上皮间质细胞转换 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 是导致大肠癌转移的重要因素,因此进行研究可发现片仔癀对缺氧所诱导的上皮间质转化和血管新生具有显著的抑制作用^[40,41];片仔癀能够通过调控 TGF- β_1 /ZEB/miR-200 信号通路抑制大肠癌细胞的 EMT,从而抑制大肠癌细胞的迁移、侵袭及大肠癌原位移植肝转移^[42,43]。

1.2.6 中药抗大肠癌有效部位、活性成分及质控 研究发现白花蛇舌草、半枝莲、败酱草等重要活性成分熊果酸能通过调控多条信号通路发挥抗大肠癌作用^[44,45];此外,研究发现氯仿提取部位是半枝莲抗肿瘤的重要活性部位^[46]。采用高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 建立了白花蛇舌草、半枝莲等乙醇提取物的质控标准^[14-16,31];同时,采用 UPLC-MS/MS 分析方法,建立片仔癀主要活性成分的高灵敏度、特异性和快速的检测分析方法^[47]。

2 中西医结合老年性骨病研究

2.1 骨性关节炎研究

骨性关节炎属于中医学“痹证”范畴,是中老年人

常见的慢性、进展性骨关节疾病。临床上以肝主筋、肾主骨理论为指导,中医筋骨理论为立足点,结合“皮-肉-筋-骨”的病机演变规律,调查研究了 2 800 名福州市中老年人骨性关节炎发病的相关因素、中医证候分布特点,提出“本痿标痹”为骨性关节炎的核心病机,形成治痿 (补肾柔肝)、治痹 (活血祛风) 与痿痹同治 (补肾柔肝、活血祛风) 的治疗新理念^[48-51]。

2.1.1 骨性关节炎病理机制的研究 骨性关节炎动物模型的建立是研究中医药防治骨性关节炎的作用机制及骨性关节炎病理机制的关键,笔者采用改良 Hulth 造模法成功地复制了骨性关节炎动物模型并进行改良,改良后操作简单、创伤小,优化了骨性关节炎动物模型的复制方法,为建立骨性关节炎动物模型提供了新方法^[52]。而随着转基因技术的发展,骨性关节炎动物模型的建立有了新的技术。研究发现 SHOX2 基因在颞下颌关节的发育过程中,发挥重要的调控作用,因此采用转基因的方法条件性敲除、过表达,均可引起颞下颌关节的发育异常,其中用人的 SHOX 基因替代鼠的 SHOX2 基因后,颞下颌关节出现了类似骨性关节炎的病理变化,为研究骨性关节炎提供了一种新模型^[53,54]。

2.1.2 中药对骨性关节炎作用的研究 透骨消痛胶囊 (巴戟天、白芍、川芎、肿节风) 为福建中医药大学附属第二人民医院院内制剂,长期应用于临床,为探讨透骨消痛胶囊的药效基础,开展了中药治疗骨性关节炎计算机模拟的共性关键技术,从分子水平层面阐明以补肾柔肝法为主的“透骨消痛胶囊”的药效物质基础、作用体系和配伍规律^[55]。实验研究显示透骨消痛胶囊能抑制炎症细胞因子、基质金属蛋白酶-3 (matrix metalloproteinases 3, MMP-3)、氧自由基的生物效应,延缓软骨退变,干预软骨潮线漂移^[56,57];能调节软骨下骨 c-Fos、核因子- κ B 受体活化因子配体 (TNF-related activation-induced cytokine, RANKL)、 β -Catenin、MMP-1 mRNA 的表达,协调成骨细胞和破骨细胞之间的动态平衡,干预骨吸收-骨形成偶联机制,调控软骨下骨重塑^[58];能上调软骨细胞周期正性调节因子 Cyclin D1、CDK4 表达,下调负性调节因子 p21 表达,促进软骨细胞周期关键限速点 G1/S 期的切换,推动软骨细胞周期进程;能下调软骨细胞促凋亡因子 p53、Caspase-9、Caspase-3 表达,上调抗凋亡因子 Bcl-2 表达,抑制软骨细胞凋亡^[59,60]。透骨消痛胶囊通过调节 Atg12/LC3 结合系统的关键调控因子 Beclin1、Atg3、Atg5、Atg7、Atg10、Atg12 与 LC3 I/II 表达,参与细胞内自噬体形成的调控,促进软骨

细胞自噬,提高软骨细胞生存能力,抑制软骨基质稳态失衡,从而调节软骨潮线漂移、保护软骨^[61,62],实验药效及作用机制涵盖了与骨性关节炎病理变化密切相关的软骨、关节液、滑膜、信号通路等多个方面。

独活寄生汤出自《备急千金要方》,在基于计算机模拟平台开展了独活寄生汤治疗骨性关节炎的药效物质基础研究,研究了其治疗骨性关节炎的分子特征及拆方对软骨细胞增殖的影响,结果显示独活寄生汤能促进软骨细胞增殖,抑制软骨细胞凋亡、炎症反应,从而延缓关节软骨退变^[63-65]。

海桐皮汤外用熏洗治疗骨性关节炎的疗效可靠,但作用机制尚不清楚,为探讨其作用机制及药效物质基础,采用计算机网络药理学的方法,对海桐皮汤进行了定量构效关系的化学空间及多靶点效应分析,为外用中药熏洗提供了实验基础^[66,67]。同时,采用电色谱、亲和毛细管电泳等技术,研究了有止痛作用的延胡索乙素、苦杏仁苷及青风藤生物碱的分子特性,为深入研究祛风单味中药提供新的方法^[68,69]。

2.1.3 针灸治疗骨性关节炎作用机制的研究

电针具有疏通经络、镇痛消炎作用,临床采用多中心随机对照方法研究电针治疗肾虚髓亏型膝骨性关节炎 134 例,结果表明电针能有效缓解膝骨性关节炎患者的临床症状,降低关节液中 IL-1、IL-6、TNF- α 、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)、MMP-3 含量^[70];动物实验发现电针能有效抑制骨性关节炎的炎症反应,并能促进关节软骨中转录信号传导子与激活子 (signal transducers and activator of transcription, STAT)、Smad3、LepR 的表达,诱导 JAK-STAT 信号转导通路的活化,从而延缓关节软骨退变^[71,72]。

2.1.4 膝关节炎治疗仪的研发与其作用机制的研究

在传统针灸理论指导下,研发“膝关节炎治疗仪”,采用高压低变频脉冲与经络理论相结合,以 PIC16F630 单片机作为系统控制核心,将高压低变频脉冲与经络理论相结合研制而成^[73,74];实验发现“膝关节炎治疗仪”的疏密波能通过加速软骨细胞周期关键限制点 G1/S 期的切换,促进软骨细胞增殖;通过上调 Sox9 和 II 型胶原的表达,诱导骨髓间充质干细胞向软骨细胞表型分化^[75,76];通过 70 例膝骨性关节炎随机对照临床研究发现“膝关节炎治疗仪”能抑制关节炎患者血液、关节液中 NO、iNOS、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、PGE₂、COX2、MMP-3 表达及调节透明质酸 (Hyaluronic Acid, HA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 生物活性,明显改善临床症状^[77]。

2.1.5 毫米波调控软骨细胞功能的研究 毫米波是一种临床治疗骨性关节炎的常用物理疗法之一,毫米波能引起细胞产生谐振能量,将病变细胞的振动频率调节到正常,恢复细胞的正常功能,促进局部的微循环,抑制炎症反应,改善病变部位的肿痛^[78]。实验发现毫米波通过促进 β -catenin、酪蛋白激酶 I ϵ (casein kinase I ϵ , CKI ϵ) 表达,抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 表达,提高软骨细胞内 β -catenin 的水平,促进软骨细胞周期关键限速点 G1/S 期的切换,推动软骨细胞周期的进程^[79-81];抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活,抑制 NO 诱导的软骨细胞凋亡;下调 RIP、TAK1、IKK- β 及 NF- κ B 表达,上调 I κ B- α 表达,抑制 TNF- α 诱导的软骨细胞凋亡^[82,83];有效抑制关节液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、PGE₂、COX2 的表达,调控 Ca²⁺ 介导线粒体凋亡信号,从而抑制软骨细胞凋亡^[84];有效调控 K⁺ 通道,促进软骨细胞的增殖与软骨基质成分的合成^[85]。

2.2 骨质疏松研究

2.2.1 原发性骨质疏松症病理机制研究

从切除卵巢造模方法入手,探讨绝经后骨质疏松症的病理机制。研究发现,去卵巢骨质疏松模型大鼠发病过程中,调控成骨细胞增殖周期 G1 期的调节蛋白 Cyclin D1、CDK4 及 p21 蛋白出现高表达,提示成骨细胞增殖加快,同时成骨细胞周期受阻滞亦增多,成骨细胞数量相对不足,骨形成低于骨吸收,导致骨质疏松的发生^[86];尿脱氧吡啶啉 (Deoxypyridinoline, DPD) 及血 1,25-(OH)₂D₃ 是卵巢切除后机体反应较敏感的生化指标,且与骨质量变化密切相关,为临床预测绝经后骨质疏松症及骨质疏松性骨折的良好指标^[87]。从大鼠的衰老过程入手,观察发现随着大鼠的衰老, RANKL 表达升高,护骨素 (osteoprotegerin, OPG) 降低, RANKL-OPG 比例失衡,破骨细胞分化加快,活性增加,骨吸收加剧,而发生骨质疏松,认为衰老对骨代谢的最终影响主要体现在破坏了 RANKL-OPG 的平衡, RANKL-RANK-OPG 系统在骨代谢中起到了主导性的作用^[88]。

2.2.2 健骨颗粒防治骨质疏松作用机制的研究

补肾健脾中药健骨颗粒 (煅狗骨、山茱萸、党参、山药) 对骨质疏松症的防治作用已证实^[89]。从骨形成方面研究入手,发现健骨颗粒能降低骨质疏松模型鼠骨基质中 I 型胶原纤维的分解代谢^[90],提高成骨细胞雌激素受体 (estrogen receptor, ER) α 、ER β 的表达,促进成骨细胞增殖^[91];进一步研究发现,健骨颗粒能从 mRNA 及蛋白层面上提高体外培养成骨细胞 Cyc-

lin D1、CDK4 表达,抑制负性调节因子 p21 的表达,推进增殖周期,从而促进成骨细胞增殖^[92,93];健骨颗粒还能提高体外培养成骨细胞中矿化结节的数量,提高碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)、骨钙素(osteocalcin, OCN)的含量,Col I、Cbf α 1 及 OSX 的表达,促进细胞增殖与分化^[94];健骨颗粒促成骨细胞增殖与分化作用可能与 ERK 信号通路、p38MAPK 信号转导通路有关^[95,96]。从骨吸收方面研究入手,健骨颗粒能通过有效抑制破骨细胞 Itg α v、 β 3 mRNA 表达,影响破骨细胞功能活性^[97]。

2.2.3 其他中药及有效成分研究

青娥方为古今补肾良方,临床上用于治疗绝经后骨质疏松症,以青娥方干预去卵巢骨质疏松模型大鼠,发现青娥方能抑制骨组织 MMP-9 的合成和分泌,降低血清抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRACP)的活性,减慢骨质疏松模型大鼠的骨吸收速率^[98]。鹿衔草为中医临床治疗骨质疏松症的常用中药,研究表明其氯仿部位和正丁醇部位能推进体外培养成骨细胞细胞周期,从而促进成骨细胞增殖,提示鹿衔草氯仿部位和正丁醇部位可能是鹿衔草发挥抗骨质疏松作用的有效部位^[99]。将成骨细胞与钛微粒共培养,钛微粒能促进成骨细胞分泌炎症因子,人参皂甙 Rg I 干预可减弱钛微粒对成骨细胞的刺激、抑制炎症因子的表达,从而可能抑制假体周围骨吸收,达到防治人工关节假体松动的作用^[100,101]。淫羊藿甙能通过调节 RANKL-OPG 比例的增龄性变化,延缓了骨丢失随年龄增长而加剧的趋势,从而有效地防治骨质疏松症^[88]。

3 中西医结合心血管病研究

3.1 高血压病研究

高血压病是最常见的慢性病,也是心脑血管病最主要的危险因素,极易导致脑卒中、心肌梗死、心力衰竭及慢性肾病等,严重影响患者的生活质量。由此,开展了高血压病的临床研究和清眩降压汤治疗高血压的临床与基础系列研究。

3.1.1 高血压病的临床研究 清眩降压汤是陈可冀院士近 60 年来临床治疗高血压病的经验方,由天麻、钩藤、苦丁茶、川牛膝、黄芩、杜仲、生地、夜交藤、桑叶、菊花等组成。临床研究表明,清眩降压汤对初发高血压病、妊娠高血压及高血压肝阳上亢证患者临床症状具有较好的控制作用^[102]。因此,针对 1 级高血压的清眩降压汤干预试验研究发现该方能够显著控制由于高血压导致的头晕、头痛以及情

绪激动等症状,并能够在一定程度上控制患者血压。同时,针对福州地区高血压病患者,开展证候调查、肝阳上亢证的分布情况、肝阳上亢证的家族遗传性研究以及相关 miRNA 标志物的分析。结果提示,肝阳上亢证是高血压的基础证候,而平肝潜阳能够抑制高血压的发生、发展和减少高血压导致的靶器官损害,临床中亦能够改善高血压病患者临床症状和血压(研究内容尚未发表)。

3.1.2 清眩降压汤对自发性高血压大鼠血压的影响 以自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)为研究对象,连续干预 4 周后,与模型大鼠比较,清眩降压汤能够显著控制 SHR 活泼躁动行为、易激惹现象,明显减少相互斗殴的习性,并能够改善 SHR 毛色枯黄和容易脱毛等现象;同时眩降压汤干预后能够使收缩压水平降低约 20 mm-Hg,而对舒张压没有影响^[103]。

3.1.3 清眩降压汤对 SHR 心、脑、肾等靶器官的保护作用 进一步 SHR 大鼠实验研究发现,清眩降压汤能够减轻脑胶质细胞的聚集,保护神经元,减少缺血性脑卒中的发生概率;肾脏组织切片发现,经清眩降压汤干预 8 周后发现 SHR 肾脏的肾小球增生明显受到抑制,肾小管增生程度也较轻,管径狭窄较轻、管壁增生也受到显著抑制;同时心脏重量明显减轻,左室壁增生与模型大鼠比较明显受到抑制,心脏指数较低,心肌纤维增生程度减轻,间质胶原组织也较模型组少;胸主动脉切片发现,清眩降压汤能够抑制主动脉壁的增生肥厚,肌纤维增生明显减轻,胶原增生也减轻,由此可见清眩降压汤能够显著抑制由于高血压引起的心脏、脑、肾脏和大血管器官重构和损害^[103]。

3.1.4 清眩降压汤抑制血压升高的作用机制 研究发现,清眩降压汤能够显著降低 SHR 血浆血管紧张素 II(Ang II)水平,升高缓激肽(bradykinin, BK)和 Ang1-7 的水平,调节一氧化氮合成酶组分,降低诱导型一氧化氮合成酶水平,升高内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)水平,达到了改善血管内皮功能,从而升高血浆 NO 水平,抑制 ET-1 水平,从而提高血管的舒缩功能,改善脏器供血水平,这也可能是该方控制 SHR 血压进一步升高,保护心脑血管等靶器官的可能机制^[104,105]。

3.2 慢性心功能不全的研究

心脏功能不全是所有心血管疾病的终末阶段,经调查和中西医结合干预试验发现,慢性心功能不全是以心气不足,气滞血瘀为主要病机,故以益气活血利水为治法,创制了心水通胶囊(太子参、泽泻、黄芪、丹

参、玉米须、桂枝),临床证实该药具有较好地改善慢性心功能不全患者临床症状,提高了生活质量;基础研究证实了该方可以改善缺血大鼠的心脏功能,并申请了专利(专利号:ZL201210197892.X)。

3.2.1 心水通胶囊对慢性心力衰竭患者利尿剂抵抗的临床研究 临床研究观察,在经过 1 周的干预,心水通胶囊能够显著改善慢性心力衰竭患者尿量、呼吸困难和心脏功能;2 周后观察,相关疗效进一步提高,并发现该药能够改善患者心率和体重,起到了很好的益气利水的功效^[106];进一步作用机制分析可见通过水通道信号通路的调节,该药能够改善缺血再灌注损伤导致的心肌细胞肥大;该方中人参的安全性评估认为,人参中锗含量很低,并不会引起水钠潴留和肾脏毒性^[107]。

3.2.2 心水通胶囊抑制血管内皮细胞氧化损伤的实验研究 采用缺氧制备血管内皮细胞损伤模型,与咪塞米比较,心水通胶囊干预后的细胞形态正常,贴壁生长良好,未见明显细胞毒性作用,并能够降低血管内皮培养液中 LDH 和 MDA 活力,增强 SOD 的活力,且该作用呈药物浓度依赖性。故而,认为心水通胶囊改善防治慢性心功能不全可能与其保护血管内皮,从而改善组织血液供应有关^[108,109]。

3.3 莲房抗动脉粥样硬化物质基础研究

莲房长期作为废料丢弃,但是本团队研究发现,莲房含有较高的酚类物质,其 75% 乙醇提取物中总黄酮含量达到 50.74%,并具有显著的抗氧化活性^[110]。通过抗氧化活性导向筛选发现莲房正丁醇萃取部位抗氧化活性最强,可清除自由基,其主要成分为黄酮类化合物,总黄酮含量高达 86.27%,并从中分离得到 5 个主要的黄酮类化合物,分别是金丝桃苷、异槲皮苷、槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、异鼠李素-3-O-β-D-半乳糖苷和丁香亭-3-O-β-D-葡萄糖苷,且 5 个化合物均具有较强的抗氧化活性,其中金丝桃苷、异槲皮苷和槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖醛酸苷清除自由基的活性强于人工合成的抗氧化剂 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)。在此基础上,采用 H₂O₂ 诱导的内皮细胞氧化损伤模型和高脂 AS 大鼠模型,从调节血脂代谢、保护血管内皮、抗氧化这三条途径阐明莲房抗 AS 的作用机制,为莲房药用资源的开发利用和防治 AS 的新药研制提供化学和药理学基础^[110-112]。

参 考 文 献

- [1] 杜建. 中药抗肿瘤机制研究进展[J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(4): 1-5.
- [2] 曹治云, 兰岚. 杜建教授中西医结合治疗消化道肿瘤经验[J]. 福建中医药大学学报, 2011, 21(6): 51-53.
- [3] 郑春松, 陈立武, 黄钦, 等. 中药抗肿瘤多靶点作用计算机模拟分析方法的建立[J]. 福建中医学院学报, 2007, 17(3): 37-40.
- [4] 陈立武, 郑春松, 杜建. 用分子对接法探讨清热消癥饮的抑瘤作用机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(3): 324-328.
- [5] 郑春松, 陈立武, 杜建, 等. 用分子对接法探讨扶正抑瘤复方制剂的抑瘤作用机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(8): 892-895.
- [6] Cao ZY, Chen XZ, Chang ET, et al. Effective components of Chinese herbal compound decoction and maillard reaction [J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(3): 224-228.
- [7] 曹治云, 杜建, 陈立武, 等. 中药复方对肝癌小鼠移植瘤体液免疫的影响[J]. 福建中医学院学报, 2007, 17(2): 33-34.
- [8] Cao ZY, Chen XZ, Liao LM, et al. Fuzheng Yiliu Granule inhibits the growth of hepatocellular cancer by regulating immune function and inducing apoptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(9): 691-697.
- [9] Cao Z, Liao L, Chen X, et al. Enhancement of antitumor activity of low-dose 5-fluorouracil by combination with Fuzheng Yiliu Granules in hepatoma 22 tumor-bearing mice [J]. Integr Cancer Ther, 2013, 12(2): 174-181.
- [10] Chen XZ, Cao ZY, Li JN, et al. Ethyl acetate extract from Jiedu Xiaozheng Yin inhibits the proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by suppressing polycomb gene product Bmi1 and Wnt/β-catenin signaling [J]. Oncol Rep, 2014, 32(6): 2710-2718.
- [11] Chen XZ, Cao ZY, Liao LM, et al. Application of serum pharmacology in evaluating the antitumor effect of Fuzheng Yiliu Decoction from Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(6): 450-455.
- [12] Chen XZ, Li JN, Zhang YQ, et al. Fuzheng Qingjie Recipe induces apoptosis in HepG₂ cells via P38 MAPK activation and the mitochondria-dependent apoptotic pathway [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(6): 2381-2387.
- [13] Zhuang Q, Hong F, Shen A, et al. Pien Tze Huang inhibits tumor cell proliferation and promotes apoptosis via suppressing the STAT3 pathway in colorectal cancer mouse model [J]. Int J Oncol, 2012, 40(5): 1569-1574.

- [14] Cai Q, Lin J, Wei L, et al. *Hedyotis diffusa* Willd inhibits colorectal cancer growth *in vivo* via inhibition of STAT3 signaling pathway [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(5): 6117–6128.
- [15] Lin J, Chen Y, Cai Q, et al. *Scutellaria barbata* D. Don inhibits colorectal cancer growth via suppression of multiple signaling pathways [J]. Integr Cancer Ther, 2013, 13(3): 240–248.
- [16] Lin W, Zheng L, Zhuang Q, et al. *Spica prunellae* promotes cancer cell apoptosis, inhibits cell proliferation and tumor angiogenesis in a mouse model of colorectal cancer via suppression of STAT3 pathway [J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13(1): 144.
- [17] Liu L, Shen A, Chen Y, et al. *Patrinia scabiosaefolia* induces mitochondrial-dependent apoptosis in a mouse model of colorectal cancer [J]. Oncol Rep, 2013, 30(2): 897–903.
- [18] 罗志毅, 彭军. 片仔癀抑制 AOM/DSS 诱导结肠炎相关性结肠癌的实验研究 [J]. 福建中医药大学学报, 2012, 22(6): 19–21.
- [19] Lin JM, Wei LH, Chen YQ, et al. Pien Tze Huang-induced apoptosis in human colon cancer HT-29 cells is associated with regulation of the Bcl-2 family and activation of Caspase 3 [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(9): 685–690.
- [20] Lin J, Chen Y, Wei L, et al. *Hedyotis diffusa* Willd extract induces apoptosis via activation of the mitochondrion-dependent pathway in human colon carcinoma cells [J]. Int J Oncol, 2010, 37(5): 1331–1338.
- [21] Wei L, Chen Y, Lin J, et al. *Scutellaria barbata* D. Don induces apoptosis of human colon carcinoma cell through activation of the mitochondrion-dependent pathway [J]. J Med Plants Res, 2011, 5(10): 1962–1970.
- [22] Zheng L, Chen Y, Lin W, et al. *Spica Prunellae* Extract promotes mitochondrion-dependent apoptosis in human colon carcinoma cell line [J]. Afr J Pharm Pharmacol, 2011, 5(3): 327–335.
- [23] Zhang M, Sun G, Shen A, et al. *Patrinia scabiosaefolia* inhibits the proliferation of colorectal cancer *in vitro* and *in vivo* via G₁/S cell cycle arrest [J]. Oncol Rep, 2015, 33(2): 856–860.
- [24] Shen A, Hong F, Liu L, et al. Pien Tze Huang inhibits the proliferation of human colon carcinoma cells via arresting G₁/S cells cycle progression [J]. Oncol Lett, 2012, 4(4): 767–770.
- [25] Lin M, Lin J, Wei L, et al. *Hedyotis diffusa* Willd extract inhibits HT29 cell proliferation via cell cycle arrest [J]. Exp Ther Med, 2012, 4(2): 307–310.
- [26] Lin W, Zheng L, Zhuang Q, et al. *Spica Prunellae* extract inhibits the proliferation of human colon carcinoma cells via the regulation of the cell cycle [J]. Oncol Lett, 2013, 6(4): 1123–1127.
- [27] Wei LH, Lin JM, Wu GW, et al. *Scutellaria barbata* D. Don induces G₁/S arrest via modulation of p53 and Akt pathways in human colon carcinoma cells [J]. Oncol Rep, 2013, 29(4): 1623–1628.
- [28] Shen A, Chen Y, Hong F, et al. Pien Tze Huang suppresses IL-6-inducible STAT3 activation in human colon carcinoma cells through induction of SOCS3 [J]. Oncol Rep, 2012, 28(6): 2125–2130.
- [29] Shen A, Lin J, Chen Y, et al. Pien Tze Huang inhibits tumor angiogenesis in a mouse model of colorectal cancer via suppression of multiple cellular pathways [J]. Oncol Rep, 2013, 30(4): 1701–1706.
- [30] Lin J, Wei L, Shen A, et al. *Hedyotis diffusa* Willd extract suppresses Sonic hedgehog signaling leading to the inhibition of colorectal cancer angiogenesis [J]. Int J Oncol, 2013, 42(2): 651–656.
- [31] Wei L, Lin J, Xu W, et al. *Scutellaria barbata* D. Don inhibits tumor angiogenesis via suppression of Hedgehog pathway in a mouse model of colorectal cancer [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(8): 9419–9430.
- [32] Shen AL, Hong F, Liu LY, et al. Effects of Pien Tze Huang on angiogenesis *in vivo* and *in vitro* [J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(6): 431–436.
- [33] Lin J, Wei L, Xu W, et al. Effect of *Hedyotis diffusa* Willd extract on tumor angiogenesis [J]. Mol Med Rep, 2011, 4(6): 1283–1288.
- [34] Wei L, Lin J, Xu W, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by *Scutellaria barbata* D. Don via suppressing proliferation, migration and tube formation of endothelial cells and down-regulation of the expression of VEGF-A in cancer cells [J]. J Med Plants Res, 2011, 5(14): 3260–3268.
- [35] Chen L, Liu L, Ye L, et al. *Patrinia scabiosaefolia* inhibits colorectal cancer growth through suppression of tumor angiogenesis [J]. Oncol Rep, 2013, 30(3): 1439–1443.
- [36] Wei L, Chen P, Chen Y, et al. Pien Tze Huang suppresses the stem-like side population in

- colorectal cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(1): 261–266.
- [37] 林久茂, 魏丽慧, 李琼瑜, 等. 白花蛇舌草通过调控 Wnt/ β -catenin 通路抑制大肠癌细胞及大肠癌干细胞的生长[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(5): 1805–1808.
 - [38] 林久茂, 詹友知, 魏丽慧, 等. 白花蛇舌草提取物逆转结肠癌细胞 5-Fu 耐药的作用[J]. *福建中医药*, 2013, 44(1): 53–55.
 - [39] Shen A, Chen H, Chen Y, et al. Pien Tze Huang overcomes multidrug resistance and epithelial-mesenchymal transition in human colorectal carcinoma cells via suppression of TGF- β pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014: 679436.
 - [40] Chen H, Shen A, Zhang Y, et al. Pien Tze Huang inhibits hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in human colon carcinoma cells via suppression of HIF-1 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1237–1242.
 - [41] Lin W, Zhuang Q, Zheng L, et al. Pien Tze Huang inhibits liver metastasis by targeting TGF- β signaling in an orthotopic model of colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4): 1922–1928.
 - [42] Shen A, Lin W, Chen Y, et al. Pien Tze Huang inhibits metastasis of human colorectal carcinoma cells via modulation of TGF- β_1 /ZEB/miR-200 signaling network [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 685–690.
 - [43] Chen H, Feng J, Zhang Y, et al. Pien Tze Huang inhibits hypoxia-induced angiogenesis via HIF-1 α /VEGF – A pathway in colorectal cancer [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 454279.
 - [44] Lin J, Chen Y, Wei L, et al. Ursolic acid promotes colorectal cancer cell apoptosis and inhibits cell proliferation via modulation of multiple signaling pathways [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(4): 1235–1243.
 - [45] Lin J, Chen Y, Wei L, et al. Ursolic acid inhibits colorectal cancer angiogenesis through suppression of multiple signaling pathways [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(5): 1666–1674.
 - [46] Zhang L, Cai Q, Lin J, et al. Chloroform fraction of *Scutellaria barbata* D. Don promotes apoptosis and suppresses proliferation in human colon cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(2): 701–706.
 - [47] Huang M, Zhao H, Xu W, et al. Rapid simultaneous determination of twelve major components in Pien Tze Huang by ultra-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2013, 36(24): 3866–3873.
 - [48] 李西海, 刘献祥. 骨关节炎的核心病机——本痿标痹[J]. *中医杂志*, 2014, 55(14): 1248–1249, 1252.
 - [49] 刘献祥. 中医药治疗膝骨性关节炎现状[J]. *中医正骨*, 2012, 24(1): 3–7.
 - [50] 陈文列, 刘献祥. 补肾柔肝法防治骨性关节炎作用机制探讨[J]. *福建中医药大学学报*, 2011, 21(2): 66–69.
 - [51] 吴明霞, 张福强, 刘献祥, 等. 福州市膝关节骨性关节炎的中医证候分布探讨[J]. *福建中医学院学报*, 2008, 18(3): 37–39.
 - [52] 刘献祥, 李西海, 周江涛. 改良 Hulth 造模法复制膝骨性关节炎的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(12): 1104–1108.
 - [53] Li X, Liu H, Gu S, et al. Replacing Shox2 with human Shox leads to congenital disc degeneration of the temporomandibular joint in mice [J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 355(2): 345–354.
 - [54] Li X, Liang W, Ye H, et al. Overexpression of Shox2 leads to congenital dysplasia of the temporomandibular joint in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(8): 13135–13150.
 - [55] Zheng C, Xu X, Liu X, et al. Computational pharmacology of Jingzhi Tougou Xiaotong Granule in preventing and treating osteoarthritis [J]. *Acta Physico-Chimica Sinica*, 2010, 26(3): 775–783.
 - [56] 吴广文, 褚剑锋, 许惠凤, 等. 透骨消痛胶囊含药血清对退变关节软骨细胞表达 TNF- α 、IL-1 β 的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7(4): 295–298.
 - [57] 许惠凤, 吴追乐, 李西海, 等. 透骨消痛胶囊含药血清对软骨细胞外基质表达的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(21): 3815–3818.
 - [58] 李民, 陈文列, 刘献祥, 等. 透骨消痛胶囊干预膝骨性关节炎软骨下骨重塑分子机制探讨[J]. *福建中医学院学报*, 2009, 19(6): 35–39.
 - [59] Li XH, Wu MX, Ye HZ, et al. Experimental study on the suppression of sodium nitroprussiate-induced chondrocyte apoptosis by Tougou Xiaotong Capsule-containing serum [J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(6): 436–443.
 - [60] 吴追乐, 李西海, 吴广文, 等. 透骨消痛胶囊含药血清对软骨细胞线粒体凋亡通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(2): 343–346.
 - [61] Li X, Lang W, Ye H, et al. Tougou Xiaotong Capsule inhibits the tidemark replication and carti-

- lage degradation of papain-induced osteoarthritis by the regulation of chondrocyte autophagy [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(6): 1349–1356.
- [62] Li X, Liu F, Liang W, et al. Tougou Xiaotong Capsule promotes chondrocyte autophagy by regulating the Atg12/LC3 conjugation systems [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(2): 545–552.
- [63] Wu G, Chen W, Fan H, et al. Duhuo Jisheng Decoction promotes chondrocyte proliferation through accelerated G₁/S transition in osteoarthritis [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(5): 1001–1010.
- [64] Wu G, Fan H, Huang Y, et al. Duhuo Jisheng Decoction-containing serum promotes proliferation of interleukin-1 β -induced chondrocytes through the p16-cyclin D1/CDK4-Rb pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5): 2525–2534.
- [65] Zheng CS, Xu XJ, Ye HZ, et al. Computational approaches for exploring the potential synergism and polypharmacology of Duhuo Jisheng Decoction in osteoarthritis therapeutics [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(6): 1812–1818.
- [66] 郑春松, 叶蕻芝, 刘献祥, 等. 海桐皮汤治疗骨性关节炎的化学空间及多靶点效应分析[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2009, 14(1): 67–71.
- [67] 吴广文, 张翼, 林木南, 等. 海桐皮汤熏洗治疗膝骨性关节炎: 与扶他林乳剂的比较[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(20): 3682–3685.
- [68] Yu L, Ye H, Zheng L, et al. Determination of the epimerization rate constant of amygdalin by microemulsion electrokinetic chromatography [J]. *Electrophoresis*, 2011, 32(2): 218–222.
- [69] Ye H, Yu L, Xu X, et al. Affinity capillary electrophoresis coupling with partial filling technique and field-amplified sample injection for enantioseparation and determination of DL-tetrahydropalmatine [J]. *Electrophoresis*, 2010, 31(12): 2049–2054.
- [70] Wu MX, Li XH, Lin MN, et al. Clinical study on the treatment of knee osteoarthritis of Shensui insufficiency syndrome type by electroacupuncture [J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 16(4): 291–297.
- [71] 吴明霞, 李西海, 吴广文, 等. 电针抑制骨性关节炎的炎症反应及延缓关节软骨退变[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(50): 9410–9414.
- [72] 吴明霞, 李西海, 李俐, 等. 电针对骨性关节炎软骨细胞 JAK-STAT 信号通路表达的影响[J]. *福建中医药大学学报*, 2011, 21(6): 21–23.
- [73] 李玉榕, 杜民, 王宇琳. 改进粒子群算法在治疗型关节炎护膝中的应用[J]. *仪器仪表学报*, 2007, 28(9): 1619–1623.
- [74] 宋明清, 杜民. 防治膝骨性关节炎的微型智能化护膝的研制[J]. *仪器仪表学报*, 2005, 26(8): 304–306.
- [75] Wu G, Peng J, Wu M, et al. Experimental study of low-frequency electroacupuncture-induced differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into chondrocytes [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(1): 79–86.
- [76] Huang Y, Wu G, Fan H, et al. Electroacupuncture promotes chondrocyte proliferation via accelerated G₁/S transition in the cell cycle [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(6): 1443–1448.
- [77] 林木南, 吴明霞, 刘献祥, 等. 治疗型关节炎护膝干预膝骨性关节炎患者细胞因子的研究[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2010, 25(6): 505–508.
- [78] 黄雅丽, 刘献祥. 毫微波生物学作用机制及治疗应用研究[J]. *福建中医药大学学报*, 2010, 20(4): 63–66.
- [79] 李西海, 梁文娜, 刘献祥. 毫微波干预软骨细胞 β -catenin 活性作用机制研究[J]. *科技导报*, 2009, 27(21): 32–38.
- [80] Li X, Du M, Liu X, et al. Millimeter wave treatment promotes chondrocyte proliferation by up-regulating the expression of cyclin-dependent kinase 2 and cyclin A [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 26(1): 77–84.
- [81] Li X, Ye H, Yu F, et al. Millimeter wave treatment promotes chondrocyte proliferation via G₁/S cell cycle transition [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(5): 823–831.
- [82] Li X, Du M, Liu X, et al. Millimeter wave treatment inhibits NO-induced apoptosis of chondrocytes through the p38 MAPK pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 25(3): 393–399.
- [83] Li X, Wu G, Wu M, et al. *In vitro* study of inhibitory millimeter wave treatment effects on the TNF- α -induced NF- κ B signal transduction pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(1): 71–78.
- [84] Ye J, Wu G, Li X, et al. Millimeter wave treatment inhibits apoptosis of chondrocytes via regulation of dynamic equilibrium of intracellular free Ca²⁺ [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 464161.
- [85] Li X, Liu C, Liang W, et al. Millimeter wave promotes the synthesis of extracellular matrix and the proliferation of chondrocyte by regulating the voltage-gated K⁺ channel [J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32(4): 367–377.

- [86] 吴银生, 林燕萍, 卢天祥. 去卵巢骨质疏松大鼠成骨细胞 G1 期调节蛋白的改变[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(15): 2675-2679.
- [87] 林燕萍, 郭世明, 吴银生. 去卵巢骨质疏松模型鼠 DPD 及 1,25-(OH)₂D₃ 与骨质量的相关性研究[J]. 中国骨伤, 2008, 21(12): 910-913.
- [88] 丁怀利, 吴银生, 林煜, 等. 大鼠成骨细胞 RANKL-OPG mRNA 表达的增龄性变化及淫羊藿甙的干预作用[J]. 中医正骨, 2010, 22(4): 7-10.
- [89] 林燕萍, 马建华, 冯尔宥, 等. 健骨颗粒对去卵巢大鼠骨质疏松症预防作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(5): 369-371.
- [90] 林燕萍, 周瑞祥, 李异龙. 健骨颗粒对去卵巢骨质疏松模型鼠尿脱氧吡啶酚及骨组织整合素 β mRNA 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(5): 435-438.
- [91] 杨文亮, 林燕萍. 健骨颗粒对大鼠成骨细胞雌激素受体表达的影响[J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(5): 31-33.
- [92] 吴银生, 林燕萍, 卢天祥, 等. 健骨颗粒含药血清对大鼠成骨细胞 G1 期调节蛋白的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(9): 966-969.
- [93] 吴银生, 黄云梅, 黄美雅, 等. 健骨颗粒含药血清对成骨细胞增殖的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(7): 1402-1404.
- [94] 林煜, 吴银生, 卢天祥, 等. 健骨颗粒对成骨细胞分化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 162-165.
- [95] 林煜, 卢天祥, 吴银生, 等. 健骨颗粒促进成骨细胞增殖的分子机制[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(15): 2677-2684.
- [96] 吴银生, 林煜, 卢天祥, 等. p38MAPK 通路在健骨颗粒促成骨细胞早期分化中的作用[J]. 福建中医药大学学报, 2010, 20(6): 30-34.
- [97] 林燕萍, 何嘉承, 余家姮, 等. 健骨颗粒对体外破骨细胞整合素 α V 及 β 3 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(5): 1272-1276.
- [98] 王金蕴, 林煜, 吴银生, 等. 青娥方对骨质疏松模型大鼠骨组织 MMP-9 及血清 TRACP 的影响[J]. 福建中医药大学学报, 2014, 24(3): 11-14.
- [99] 吴银生, 黄美雅, 陈旭征, 等. 鹿衔草不同极性部位对成骨细胞增殖的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(9): 4-6.
- [100] Lin Y, Wu Y, He J, et al. Effects of Ginsenosides Rg₁ on osteoblasts cultured with Ti particles[J]. Biomol Ther (Seoul), 2012, 20(1): 75-80.
- [101] 林煜, 张怡元, 冯尔宥, 等. 人参皂甙 Rg₁ 与钛微粒对大鼠颅骨成骨细胞的影响[J]. 中医正骨, 2013, 25(7): 8-15.
- [102] 褚剑锋. 清眩降压汤结合西药治疗高血压病验案[J]. 中医学报, 2009, 24(3): 75-76.
- [103] 褚剑锋, 吴广文, 郑良扑, 等. 清眩降压汤对自发性高血压大鼠 (SHR) 大脑保护作用的实验研究[J]. 中医学报, 2011, 26(12): 1462-1465.
- [104] 褚剑锋. 清眩降压汤对 SHR 血压及心脏的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(5): 553-554.
- [105] 褚剑锋, 吴广文, 郑国华, 等. 清眩降压汤对自发性高血压模型大鼠肾脏的保护作用[J]. 中医杂志, 2012, 53(5): 420-423.
- [106] 谭春江, 陈文列, 林久茂, 等. 心水通胶囊对慢性心力衰竭患者利尿剂抵抗的临床研究[J]. 中华中医药学, 2011, 29(4): 837-839.
- [107] Tan C, Wu Y, Chen W, et al. Xinshuitong Capsule ameliorates hypertrophy of cardiomyocytes via aquaporin pathway in the ischemia-reperfusion rat hearts [J]. Inter J Cardiol, 2011, 152: S54.
- [108] 萧璐, 谭春江, 吴岩斌. 心水通胶囊水提物对缺氧损伤性人主动脉内皮细胞 LDH、MDA 和 SOD 的影响[J]. 中医药学, 2013, 41(6): 47-50.
- [109] Tan C, Xiao L, Chen W, et al. Germanium in ginseng is low and causes no sodium and water retention or renal toxicity in the diuretic-resistant rats [J]. Exp Biol Med, 2015, pii: 1535370215571874.
- [110] Wu YB, Zheng LJ, Wu JG, et al. Antioxidant Activities of extract and fractions from *Receptaculum Nelumbinis* and related flavonol glycosides [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 7163-7173.
- [111] Wu Y, Zheng L, Tan C, et al. A comparative study on antioxidant activity of ten different parts of *Nelumbo nucifera* Gaertn. [J]. Afr J Pharm Pharmacol, 2011, 5(22): 2454-2461.
- [112] Zheng L, Wu Y, Wu J, et al. Antioxidant activity of lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) receptacles of eleven cultivars grown in China [J]. J Med Plants Res, 2012, 6(10): 1902-1911.

(收稿: 2015-07-19 修回: 2015-08-27)