

雷公藤甲素防治青光眼术后滤过泡纤维化的可行性分析

陈 婷¹, 周和政²

作者单位:¹(430070)中国湖北省武汉市,南方医科大学附属武汉临床医学院;²(430070)中国湖北省武汉市,广州军区武汉总医院眼科

作者简介:陈婷,在读硕士研究生,研究方向:青光眼诊治。

通讯作者:周和政,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:青光眼诊治. zhoueye@qq.com

收稿日期:2014-11-30 修回日期:2014-05-06

Feasibility analysis of Triptolide's role in treating filtering bleb fibrosis after the filtration surgery of glaucoma

Ting Chen¹, He-Zheng Zhou²

¹Wuhan Clinical Medical College Affiliated to Southern Medical University, Wuhan 430070, Hubei Province, China; ²Department of Ophthalmology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military, Wuhan 430070, Hubei Province, China

Correspondence to: He - Zheng Zhou. Department of Ophthalmology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military, Wuhan 430070, Hubei Province, China. zhoueye@qq.com

Received:2014-11-30 Accepted:2014-05-06

Abstract

• At present, filtration surgery remains an important treatment of glaucoma, and filtering bleb fibrosis is the main cause for treatment failure. Filtering bleb fibrosis is a common fiber hyperplastic disease, and it relates to the activation and proliferation of fibroblasts and the excessive production of extracellular matrix (ECM) such as collagen protein. The most frequently-used drugs for filtering bleb fibrosis in clinic are 5-fluoro-2,4 (1h, 3h) pyrimidinedione (5 - Fu) and mitomycin (MMC). Although they are effective in some degree, they also have some serious side effects which restrict their clinical use. Triptolide (TPL) is a major active component of the medicinal plant, tripterygium wilfordii hook. f. (TWHF). TPL has multiple pharmacological activities including immunosuppressive, anti-inflammatory, anti-cancer and anti-fertility activity. Reviewing related literatures published in recent ten years, we confirmed that TPL seemed to possess a pharmacological activity in treating filtering bleb fibrosis. Since it has three major functions: 1. inhibit the activation and proliferation of fibroblasts and the excessive production of collagen protein; 2. alleviate the inflammatory reaction after surgical wound to suppress fibrous scar formation; 3. TPL has a protective effect on retinal ganglion cells (RGCs). We further find that TPL's anti-fibrosis activity mainly results

from that it inhibits TGF- β /Smad, NF- κ B and PI3K/AKT signal transduction pathway. This comprehensive analysis about the feasibility of Triptolide's role in treating filtering bleb fibrosis after the filtration surgery of glaucoma can help us develop new drugs for filtering bleb fibrosis and exploit TPL's clinical value on some level.

• **KEYWORDS:** triptolide; filtering bleb fibrosis; filtration surgery

Citation: Chen T, Zhou HZ. Feasibility analysis of Triptolide's role in treating filtering bleb fibrosis after the filtration surgery of glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(6):1045-1048

摘要

青光眼滤过术是目前青光眼的主要治疗手段,滤过泡纤维化是导致治疗失败的主要原因。滤过泡纤维化是一种临床常见的纤维增生性病,与成纤维细胞活化增殖及产生大量胶原蛋白等细胞外基质(ECM)有关。目前临床上防治滤过泡纤维化的药物主要是5-氟尿嘧啶(5-FU)和丝裂霉素C(MMC),它们虽也有一定疗效,但存在着不同程度的副作用而限制了临床使用。雷公藤甲素(TPL)是中药雷公藤的主要活性成分,具有免疫抑制、抗炎、抗肿瘤、抗生育等多种药理作用。系统综述近十年发表的相关文献,我们认为TPL可能具有防治青光眼术后滤过泡纤维化的功效,这与其具有的三方面作用有关:(1)抑制成纤维细胞活化增殖及胶原蛋白合成;(2)减轻创伤后炎症反应,从而抑制术后纤维瘢痕形成;(3)对视网膜神经节细胞(RGCs)有一定的保护作用。TPL抗滤过泡纤维化作用机制可能与其抑制TGF- β /Smad、NF- κ B及PI3K/AKT通路有关。本文对TPL防治青光眼术后滤过泡纤维化的可行性进行了充分的分析,对于我们开发新的抗滤过泡纤维化药物及拓展TPL的临床应用具有一定的指导意义。

关键词:雷公藤甲素;滤过泡纤维化;青光眼滤过术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.06.16

引用:陈婷,周和政.雷公藤甲素防治青光眼术后滤过泡纤维化的可行性分析.国际眼科杂志2014;14(6):1045-1048

0 引言

青光眼是全球第二位的致盲性眼病,它呈进行性发展且不可逆,是我国老年人群常见致盲原因。青光眼患者眼部房水的正常流出道受阻,房水循环障碍,病理性眼压升高,进而导致进行性视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡、视神经萎缩最终导致失明。控制眼压是目前唯一有效的治疗手段,尽管近年来药物治疗和激光治疗取得较大进展,但手术治疗仍是重要治疗手段。

表1 青光眼术后滤过泡纤维化相关分子通路一览

信号通路	可能机制
TGF-β/Smad	TGF-β2 在眼内占主导地位,是房水中刺激结膜成纤维细胞增殖最重要的细胞因子。TGF-β/Smad 通路参与诱导 HIFs 活化,促进 I 型及 II 型胶原蛋白 mRNA 转录,增加胶原蛋白合成;该通路同时也可参与调节黏多糖、弹性蛋白、纤维连接蛋白等其他细胞外基质成分 mRNA 转录,促进其合成 ^[7,8] 。
PI3K/AKT	PI3K/AKT 通路可介导多个关键氨基酸位点的磷酸化而激活相关蛋白,同时也与 MAPK 通路协调作用,最终可诱导 HIFs 活化转型、肌动蛋白聚合及细胞迁移等过程 ^[9] 。
MAPK	手术创伤可介导炎性细胞、免疫细胞、间质细胞等发生一系列反应,激活 MAPK 及其下游通路通过磷酸化转录因子、细胞骨架蛋白等复杂生理过程,从而诱导一系列细胞增殖、分化、转移、迁移等过程,促进组织纤维化 ^[10] 。
NF-κB	NF-κB 是普遍存在于胞浆中的一种重要核内转录因子,当其活化时可与 DNA 结合并启动靶基因转录,从而可发挥一系列调控创伤后炎症反应、促进多种细胞因子转录等作用,在创伤愈合中起到促进伤口纤维化修复的作用 ^[11] 。

表2 抗青光眼滤过泡纤维化药物一览

分类	代表药物	可能机制
抗代谢药	5-FU, MMC	5-FU 和 MMC 可抑制细胞 DNA 合成和复制,从而抑制纤维化过程中各期细胞增殖,使细胞外基质分泌减少,胶原合成减少,纤维瘢痕组织形成受抑 ^[12,13] 。
免疫抑制剂	环孢素 A (CsA)	CsA 可抑制各种细胞因子产生,抑制成纤维细胞活化;CsA 可诱导成纤维细胞凋亡;CsA 可抑制细胞分泌胶原 ^[14] 。
生物制剂	干扰素 (IFN)	IFN 可抑制成纤维细胞增殖、趋化,同时抑制胶原合成分泌 ^[15] 。
	透明质酸钠	透明质酸钠是天然的结缔组织复合物,可减少术后小梁、巩膜瓣、虹膜及成纤维细胞之间的接触粘连,减少瘢痕反应 ^[16] 。
	壳聚糖	壳聚糖是甲壳素的脱乙酰衍生物,具有选择性抑制纤维细胞生长增殖的特性,可预防外科术后组织粘连、抗瘢痕形成 ^[17] 。
抗凝血药物	肝素	肝素是一种聚合阴离子酸性黏多糖,可与组织中多种因子结合,可抑制纤维蛋白支架形成和成纤维细胞增殖,减少瘢痕组织形成 ^[18] 。
	组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA) 尿激酶	t-PA 和尿激酶是纤维蛋白溶解酶原激活剂,可激活组织中纤溶酶原,溶解纤维蛋白,破坏纤维细胞合成的支架,抑制纤维化形成 ^[19] 。

青光眼滤过手术是目前最常用的手术方式,手术目的主要是人为制造一个将房水经由巩膜切口引流至结膜下间隙的通道,手术成功的关键是功能性滤过泡的形成与维持,手术失败的主要原因是滤过泡纤维化即结膜下瘢痕形成^[1]。瘢痕形成是一种临床常见的纤维增生性病变,是机体组织受创伤后成纤维细胞持续活化产生大量胶原蛋白、弹性纤维蛋白、纤维连接蛋白、黏多糖等细胞外基质的过程^[2]。主要病理过程包括局部成纤维细胞增殖活化、胶原蛋白等细胞外基质大量产生及血管新生。滤过泡区域瘢痕组织可使滤过泡弥散能力下降甚至导致新开的滤过道闭合,最终导致眼压升高,手术失败。

1 青光眼术后滤过泡纤维化机制及相关分子通路

人 Tennon's 囊成纤维细胞 (human Tenon's fibroblasts, HIFs) 是存在于结膜下结缔组织的一种未分化间叶细胞。肝、肾、肺等器官纤维化机制的既有研究^[3]表明人体各脏器组织受到外伤、手术等创伤后,组织中成纤维细胞可转化为特征性表达 α-平滑肌肌动蛋白 (α-SMA) 的肌成纤维细胞 (Myofibroblasts, MFs), 而 MFs 的持续存在并合成胶原蛋白、弹性蛋白、纤维连接蛋白、黏多糖等细胞外基质是器官组织纤维化的主要病理过程。因此,抑制成纤维细胞活性及阻止 HIFs 转化为 MFs 是调控青光眼滤过术后纤维化的重要环节。

青光眼滤过术后滤过泡形成的过程主要分为三个阶

段^[4-6]: 初期术后炎症反应引起炎性细胞浸润及诱导各种细胞因子的产生;中期成纤维细胞的活化、迁移、增殖,并大量合成分泌胶原蛋白、弹性纤维蛋白、纤维连接蛋白、黏多糖等细胞外基质;晚期成纤维细胞合成分泌基质金属蛋白酶调控伤口的重塑。在此过程中,若成纤维细胞过度活化并合成分泌超量胶原蛋白、黏多糖、纤维连接蛋白等细胞外基质,便会导致滤过泡纤维化。

这一纤维化过程是由多种细胞信号通路参与的,其中较为明确的主要有:TGF-β/Smad 信号通路、PI3K/AKT 信号通路、MAPK 信号通路及 NF-κB 信号通路,详见表 1 所示。

2 目前常用抗青光眼滤过泡纤维化药物

目前,具有抗青光眼滤过术后滤过泡纤维化作用的药物主要有抗代谢药物、免疫抑制剂、生物制剂、抗凝血药物四大类,如表 2 所示。其中,在临床上最为常用的是抗代谢药,如 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和丝裂霉素 C (MMC)。

5-FU 为嘧啶拮抗剂,其抗纤维化作用主要是竞争性抑制胸苷酸合成,使细胞 DNA 合成障碍,从而抑制成纤维细胞的增殖,减少纤维瘢痕组织形成;MMC 是从头状链霉菌培养液中分离提取的一种广谱抗肿瘤抗生素,具有烷化作用,能与 DNA 分子的双螺旋形成交联,破坏 DNA 结构和功能,抑制增殖期各种细胞的 DNA 合成和复制,对增殖期各种细胞均有抑制和杀灭作用,从而减少纤维瘢痕组织

形成。虽然 5-FU 和 MMC 的作用机制明确且有一定疗效,但它们可导致角膜和结膜上皮损害、角膜水肿、前房延迟形成、脉络膜损伤、滤过泡渗漏、术后感染等严重并发症,临床运用严重受限。

3 雷公藤甲素防治青光眼术后滤过泡纤维化的可行性分析

3.1 雷公藤及雷公藤甲素的药理作用 雷公藤原产我国,是我国研究利用比较早的中草药抗炎免疫调节剂,其产量大、价格便宜,有较强的抗炎和免疫抑制功能,素有中草药“激素”之称^[20]。雷公藤有多种制剂,其中临床应用最多的为雷公藤多甙(即雷公藤总甙)。雷公藤具有明显的抗炎作用^[21],可阻断组织胺、5-羟色胺及前列腺素 E2 (PGE₂) 的产生,改善毛细血管的通透性,对急性渗出性和慢性增生性炎症均有抑制作用。在免疫调节方面,雷公藤是较强的免疫抑制剂^[22],通过多种途径抑制机体的免疫应答反应,抑制 T 淋巴细胞表达 IL-2、TNF- α 等多种细胞因子及抑制核转录因子 NF- κ B 的转录活性,并抑制淋巴细胞增生及多克隆抗体的产生,对巨噬细胞、NK 细胞亦有不同程度的影响。

雷公藤甲素 (Triptolide, TPL) 是从卫矛科植物雷公藤 (*Tripterygium wilfordii* Hook. f.) 中分离出的一种环氧化二萜内酯化合物,是雷公藤的主要活性物质之一。相关药理研究及临床试验等证实 TPL 具有免疫抑制、抗炎、抗肿瘤及抗生育等作用。在临床上,雷公藤或其提取物 TPL 可用于类风湿性关节炎、肾病综合征、肺纤维化、肾纤维化、肾移植后抗免疫排斥以及肿瘤辅助化疗等治疗,且获得了一定的疗效^[23]。在眼科 TPL 可用于葡萄膜炎、巩膜炎及抗角膜移植排斥反应等治疗,但尚未见 TPL 治疗青光眼滤过术后滤过泡纤维化的相关文献报告,本文综合最近相关文献对 TPL 防治青光眼滤过术后滤过泡纤维化的可行性进行分析。

3.2 TPL 可抑制成纤维细胞活化增殖及胶原蛋白合成

滤过泡纤维化的过程在某种程度上也是增生性瘢痕形成的过程,与成纤维细胞大量合成胶原蛋白等细胞外基质有关。2002 年黄慧伟等^[24]研究发现雷公藤提取物对增生性瘢痕成纤维细胞的形态和增殖都具有负性调节作用。他们从增生性瘢痕组织中获取成纤维细胞进行体外原代培养,之后加入不同浓度的雷公藤提取物进行共培养 24h,镜下观察成纤维细胞形态变化,并用 MTT 法检测成纤维细胞的增殖活性变化。结果发现适当浓度的雷公藤提取物可使成纤维细胞突起变短、增殖减缓。此外,国内其他学者也有类似发现。2002 年谢伟光等^[25]研究雷公藤提取物治疗烧伤后增生性瘢痕时,发现雷公藤提取物对增生性瘢痕成纤维细胞形态和增殖均有明显的抑制作用,且此种抑制作用并非其毒性所致;2006 年黄茂芳等^[26]研究发现雷公藤多甙能抑制皮肤成纤维细胞生长及胶原合成。2003 年魏娟等^[27]研究雷公藤内酯醇(即雷公藤甲素, TPL)对成纤维细胞的细胞动力学及形态学影响时,发现 TPL 可促进成纤维细胞的凋亡,并可能会抑制其分泌胶原蛋白。他们镜下观察用药前后成纤维细胞的形态学变化,并用流式细胞仪检测细胞周期及细胞凋亡。结果发现用药组成纤维细胞密度降低,部分细胞失去正常形态,并可见凋亡小体;流式细胞仪检测发现用药组成纤维细胞凋亡比例明显增加,并呈一定的剂量依赖效应。2009 年杨艳等^[28]进一步研究了 TPL 抑制成纤维细胞的分子生物学机

制。他们发现:(1)瘢痕组织中成纤维细胞在 TPL 作用后形态发生明显变化,细胞数目变稀疏,极性紊乱,丧失原来排列方向,间有点状或不规则碎片,细胞呈现明显的抑制及凋亡征象。(2)这一作用与 TPL 抑制成纤维细胞表达结缔组织生长因子 (CTCF) 和血小板源性生长因子 (PDGF) 有关,而 CTCF 和 PDGF 则是 TGF- β /Smad 信号通路的两个重要下游信号分子。CTCF 是一种在纤维化病程中发挥重要作用的生长因子,其过度表达与某些纤维化疾病的发生、发展密切相关,如硬皮病、肾纤维化、肺纤维化等;CTCF 具有促进成纤维细胞增殖和胶原合成及减少凋亡的作用,在人瘢痕疙瘩纤维化进程中具有促进作用。PDGF 是另一种参与创伤愈合及纤维化形成的重要生长因子,具有促进成纤维细胞增殖、促进肉芽组织形成及增加胶原蛋白等细胞外基质合成的作用。

3.3 TPL 具有神经节细胞 (RGCs) 保护作用 青光眼是一种以视神经损害为病理特点的疾病,而 TPL 尚有保护神经节细胞的作用。2010 年谭蔚等^[29]研究了 TPL 对实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 大鼠 RGCs 的作用及可能机制。他们发现 TPL 能减轻视神经的炎症反应,下调视网膜单核细胞趋化因子-1 (MCP-1) 及胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 的表达,但文章并未得出 TPL 减少 RGCs 凋亡的直接证据。

2011 年王冬梅等^[30]进一步研究了 TPL 在慢性青光眼大鼠模型中的作用,他们研究结果显示:采用房水释放联合房角凝法建立的慢性青光眼大鼠模型 RGCs 细胞死亡从术后 1wk 开始出现,直至术后 8wk。对该模型从术前 3d 起每日给予 TPL 全身应用,术后各时间点 RGCs 未见明显减少,说明 TPL 能提高青光眼视神经病变中 RGCs 的存活率,起到保护 RGCs 的作用。同时他们还发现 TPL 组与生理盐水组眼压峰值间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),说明 TPL 没有影响慢性青光眼大鼠模型的眼压变化,其保护 RGCs 的作用不是通过降低眼压实现的。作者进一步推测 TPL 保护 RGCs 作用可能与其抑制小胶质细胞的增生和活化有关。

3.4 TPL 抗纤维化相关分子生物学机制 综合上述,我们认为 TPL 具有防治青光眼术后滤过泡纤维化的功效,这与 TPL 具有的三方面作用有关:(1)抑制成纤维细胞活化增殖及胶原蛋白合成;(2)减轻创伤后炎症反应,抑制炎性细胞浸润及各种细胞因子的产生,从而抑制术后纤维瘢痕形成;(3)对视网膜神经节细胞 (RGCs) 有一定的保护作用。

进一步复习相关文献,我们发现 TPL 抗纤维化作用可能涉及以下信号通路:(1)抑制 TGF- β /Smad 通路。2010 年 Zhu 等^[31]研究发现 TPL 对胶原蛋白等细胞外基质合成具有双重作用,TPL 可通过抑制 TGF- β /Smad 通路减少细胞外基质合成,也可通过激活 TGF- β /p38 和 TGF- β /ERK1/2 通路增加细胞外基质合成,但前者作用远远大于后者。(2)抑制 NF- κ B 通路。多篇文献表明 TPL 可抑制 NF- κ B 通路,而 NF- κ B 是胞浆中的一种重要核内转录因子,可与 DNA 结合并启动靶基因转录,可促进胶原蛋白合成,在促进创伤纤维化修复过程中发挥重要作用^[32,33]。(3)抑制 PI3K/AKT 通路。Jung 等^[34]研究发现 TGF- β 2 通过激活 PI3K/AKT 通路后可增加转谷氨酰胺酶 (tGase) 表达和活性,而 tGase 在滤过术后结膜瘢痕形成过程中发挥重要作用。文献显示 TPL 可抑制 PI3K/AKT 通路^[35],

TPL可通过抑制PI3K/AKT通路来抑制滤过泡纤维化。

4 结语及展望

进入21世纪,祖国医学研究方兴未艾,传统中草药的药理作用越来越受到研究者重视。TPL具有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤、抗生育等多种作用,TPL可用于类风湿性关节炎、肾病综合征、肺纤维化、肾纤维化、肾移植后抗免疫排斥以及肿瘤辅助化疗等治疗,但尚未见TPL治疗青光眼滤过术后滤过泡纤维化的相关文献报告。本文首先总结了常见防治青光眼术后滤过泡纤维化药物及其相关分子机制,之后分析阐述了青光眼术后滤过泡纤维化发生过程及机制,最后重点阐述了TPL抗滤过泡纤维化的可行性及相关分子机制。

系统综述近十年发表的相关文献,我们认为TPL可能具有防治青光眼术后滤过泡纤维化的功效,这与其具有的三方面作用有关:(1)抑制成纤维细胞活化增殖及胶原蛋白合成;(2)减轻创伤后炎症反应,从而抑制术后纤维瘢痕形成;(3)对视网膜神经节细胞(RGCs)有一定的保护作用,这是现有抗滤过泡纤维化药物不具备的特性。TPL抗滤过泡纤维化作用机制可能与其抑制TGF- β /Smad、NF- κ B及PI3K/AKT通路有关。本文对TPL防治青光眼术后滤过泡纤维化的可行性进行了充分的分析,对于我们开发新的抗滤过泡纤维化药物及拓展TPL的临床应用具有一定的参考价值。

参考文献

- Gillies MC, Su T. Cytokines, fibrosis and the failure of glaucoma filtration surgery. *Aust N Z J Ophthalmol* 1991;19(4):299-304
- Hardy MA. The biology of scar formation. *Phys Ther* 1989;69(12):1014-1024
- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008;214(2):199-210
- Georgoulas S, Dahlmann-Noor A, Brocchini S, et al. Modulation of wound healing during and after glaucoma surgery. *Prog Brain Res* 2008;173:237-254
- Costa VP, Spaeth GL, Eiferman RA, et al. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg* 1993;24(3):152-170
- Seibold LK, Sherwood MB, Kahook MY. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol* 2012;57(6):530-550
- Meyer-Ter-Vehn T, Grehn F, Schlunck G. Localization of TGF-beta type II receptor and ED-A fibronectin in normal conjunctiva and failed filtering blebs. *Mol Vis* 2008;14:136-141
- Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 2004;18(7):816-827
- Pericacho M, Velasco S, Prieto M, et al. Endoglin haploinsufficiency promotes fibroblast accumulation during wound healing through Akt activation. *PLoS One* 2013;8(1):e54687
- Zhang W, Liu HT. MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells. *Cell Res* 2002;12(1):9-18
- Luedde T, Schwabe RF. NF- κ B in the liver-linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(2):108-118
- 寿成珉,黄晓丹,张惠成. 青光眼滤过性手术抗瘢痕形成药物的进展. *眼科* 2002;2:109-112
- 吕秀,刘明鳌,郭沛. 非穿透性小梁手术中应用丝裂霉素C的临床疗效观察. *中国保健营养(临床医学学刊)* 2008;5:127
- 李俊英. 青光眼滤过术中联合应用环孢霉素A临床观察. *临床眼科杂志* 2002;10(6):525-526

- Chang L, Siriwardena D, Wilkins MR, et al. In vivo production of interferon by human Tenon's fibroblasts; a possible mediator for the development of chronic conjunctival inflammation. *Br J Ophthalmol* 2002;86(6):611-615
- 张立贵. 透明质酸钠在治疗青光眼中的应用. *中国实用眼科杂志* 2002;20(2):129-131
- Howling GI, Dettmar PW, Goddard PA, et al. The effect of chitin and chitosan on the proliferation of human skin fibroblasts and keratinocytes in vitro. *Biomaterials* 2001;22(22):2959-2966
- Huang G, Besner GE, Brigstock DR. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor suppresses experimental liver fibrosis in mice. *Lab Invest* 2012;92(5):703-712
- Tripathi RC, Tripathi BJ. Tissue plasminogen activator therapy for the eye. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1390-1391
- Zhen QS, Ye X, Wei ZJ. Recent progress in research on Tripterygium; a male antifertility plant. *Contraception* 1995;51(2):121-129
- Wong KF, Yuan Y, Luk JM. Tripterygium wilfordii bioactive compounds as anticancer and anti-inflammatory agents. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39(3):311-320
- Qiu D, Kao PN. Immunosuppressive and anti-inflammatory mechanisms of triptolide, the principal active diterpenoid from the Chinese medicinal herb Tripterygium wilfordii Hook. F. *Drugs R D* 2003;4(1):1-18
- Liu Q. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions. *Int Immunopharmacol* 2011;11(3):377-383
- 黄慧伟,彭聿平,朱俐,等. 雷公藤提取物对增生性瘢痕成纤维细胞的负性调节作用. *南通大学学报(医学版)* 2002;1:13-14
- 解伟光,姜会庆,李汉保. 雷公藤提取物抑制增生性瘢痕成纤维细胞的实验研究. *中华烧伤杂志* 2002;1:32-33
- 黄茂芳,陈明春,曾凡钦. 雷公藤多甙片对皮肤瘢痕成纤维细胞生长及胶原合成影响的研究. *中国中西医结合皮肤性病学期刊* 2006;4:200-204
- 魏娟,姜会庆. 雷公藤内酯醇对成纤维细胞的影响. *医学研究生学报* 2003;16(6):404-406
- 杨艳,张豫凤,陈晓栋,等. 雷公藤甲素对瘢痕疙瘩成纤维细胞结缔组织生长因子和血小板衍生生长因子表达的影响. *临床皮肤科杂志* 2011;8:477-478
- 谭蔚,李平华. 雷公藤甲素对EAE大鼠视网膜神经节细胞的作用及机制. *重庆医科大学学报* 2010;3:364-367
- 王冬梅,吴玲玲,王艺,等. 雷公藤甲素在慢性青光眼大鼠模型中对视网膜神经节细胞的保护. *中华实验眼科杂志* 2011;5:393-397
- Zhu B, Wang YJ, Zhu CF, et al. Triptolide inhibits extracellular matrix protein synthesis by suppressing the Smad2 but not the MAPK pathway in TGF-beta1-stimulated NRK-49F cells. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(10):3180-3191
- Tu S, Hu Y, Zeng K, et al. Effects of triptolide on the expression and activity of NF-kappaB in synovium of collagen-induced arthritis rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2005;25(5):543-545
- Yinjun L, Jie J, Yungui W. Triptolide inhibits transcription factor NF-kappaB and induces apoptosis of multiple myeloma cells. *Leuk Res* 2005;29(1):99-105
- Jung SA, Lee HK, Lee JH, et al. Upregulation of TGF-beta-induced tissue transglutaminase expression by PI3K-Akt pathway activation in human subconjunctival fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):1952-1958
- Yang M, Huang J, Pan HZ, et al. Triptolide overcomes dexamethasone resistance and enhanced PS-341-induced apoptosis via PI3K/Akt/NF-kappaB pathways in human multiple myeloma cells. *Int J Mol Med* 2008;22(4):489-496