

杞精明目汤联合人工泪液对结膜松弛症临床疗效及细胞衰老的影响

周欢明, 项敏泓, 麻凯, 文杭, 赵艳青, 刘江

引用: 周欢明, 项敏泓, 麻凯, 等. 杞精明目汤联合人工泪液对结膜松弛症临床疗效及细胞衰老的影响. 国际眼科杂志 2020; 20(6): 1079-1082

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题 (No. 201840196); 上海市普陀区中心医院英才计划 (No. 2017202B)

作者单位: (200062) 中国上海市, 上海中医药大学附属普陀医院眼科

作者简介: 周欢明, 毕业于上海交通大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼表泪液学、白内障、眼底病。

通讯作者: 项敏泓, 毕业于上海中医药大学, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼表泪液学、白内障、青光眼、眼底病. xiangminhong@sohu.com

收稿日期: 2019-11-19 修回日期: 2020-05-07

摘要

目的: 观察中药杞精明目汤联合人工泪液对结膜松弛症 (CCH) 的临床疗效及细胞衰老的影响。

方法: 收集 40 例 80 眼 II ~ IV 级肝肾阴虚型 CCH 患者, 随机分为联合治疗组 (杞精明目汤联合人工泪液治疗) 和人工泪液组 (单纯人工泪液治疗), 观察国际眼表疾病指数 (OSDI)、泪膜破裂时间 (BUT)、基础泪液分泌试验 (S I t), 治疗 3mo 后比较临床治疗效果。对于 CCH 分级在 III 级及以上, 随访 3mo 及以上并有手术意愿的 CCH 患者切除松弛结膜组织, 冰冻切片行细胞衰老相关的 β -gal 染色观察, 结果行统计学分析。

结果: 治疗 3mo 后联合治疗组的 OSDI 评分 (14.53 ± 2.68 分)、BUT (9.25 ± 3.02 s)、S I t (8.95 ± 3.57 mm/5min) 均显著优于人工泪液组 ($P < 0.05$)。药物治疗后采取手术治疗的 CCH 患者人工泪液组为 7 例 7 眼, 联合治疗组为 4 例 4 眼, 且联合治疗组衰老阳性细胞计数显著低于人工泪液组 (16.00 ± 7.84 个 vs 39.00 ± 14.09 个, $P = 0.013$)。

结论: 杞精明目汤联合人工泪液治疗 CCH 在缓解眼部症状、改善泪膜、促进泪液分泌方面, 较单纯人工泪液治疗更为有效。联合治疗还可以减少 CCH 的细胞衰老, 可作为除手术治疗之外安全、有效的治疗方案。

关键词: 结膜松弛症; 杞精明目汤; 联合治疗; 细胞衰老; 松弛结膜

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.34

Effects of Qi Jing Mingmu decoction combined with artificial tears on the clinical results and cell aging of conjunctivochalasis

Huan-Ming Zhou, Min-Hong Xiang, Kai Ma, Hang Wen, Yan-Qing Zhao, Jiang Liu

Foundation items: Research Project of Health and Family Planning

Commission in Shanghai (No. 201840196); Yingcai Program of Putuo Hospital (No. 2017202B)

Department of Ophthalmology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai Traditional Chinese Medicine University, Shanghai 200062, China

Correspondence to: Min - Hong Xiang, Department of Ophthalmology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai Traditional Chinese Medicine University, Shanghai 200062, China. xiangminhong@sohu.com

Received: 2019-11-19 Accepted: 2020-05-07

Abstract

• AIM: To observe the effects of Qi Jing Mingmu decoction combined with artificial tears on the clinical results and cell aging of conjunctivochalasis.

• METHODS: Forty cases (80 eyes) of grade II-IV CCH with liver-kidney Yin deficiency were randomly divided into two groups: combined treatment group and artificial tears group, which were treated with Qi Jing Mingmu decoction combined with artificial tears and simple artificial tears respectively. The international ocular surface disease index (OSDI), tear break-up time (BUT) and Schirmer I test (S I t) were observed and the clinical effects were compared after 3mo treatment. For CCH patients with grade III or above, followed up for 3mo or more and willing to operate, the loose conjunctival tissue was removed and the cell aging related β -gal staining was performed on frozen sections. The results were statistically analyzed.

• RESULTS: The OSDI score (14.53 ± 2.68), BUT 9.25 ± 3.02 s and S I t (8.95 ± 3.57 mm/5min) of combined treatment group were significantly better than those of artificial tears group after 3mo treatment (all $P < 0.05$). After drug treatment, 7 cases (7 eyes) in artificial tears group and 4 cases (4 eyes) in combined treatment group of CCH patients were treated by operation. The positive rate of aging cells in combined treatment group was significantly lower than that in artificial tears group (16.00 ± 7.84 vs 39.00 ± 14.09 , $P = 0.013$).

• CONCLUSION: Qi Jing Mingmu decoction combined with artificial tears to treat CCH is more effective than simple artificial tears in relieving ocular symptoms, improving tear film and promoting tear secretion. Combined treatment can also reduce the cell aging in CCH, which can be used as a safe and effective treatment method in addition to surgical operation.

• KEYWORDS: conjunctivochalasis; Qi Jing Mingmu decoction; combined treatment; cell aging; loose conjunctiva

Citation: Zhou HM, Xiang MH, Ma K, et al. Effects of Qi Jing Mingmu decoction combined with artificial tears on the clinical results and cell aging of conjunctivochalasis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(6): 1079-1082

0 引言

结膜松弛症 (conjunctivochalasis, CCH) 是老年人高发的眼表疾病^[1]。随着健康普及,中国的人口老龄化越来越严重,CCH患者日趋增多。针对老年人CCH发病率较高的特点,研究证实细胞衰老可能是CCH发病的关键^[2-3]。CCH患者出现一系列眼表泪液学异常,包括流泪、异物感、干涩,严重者出现结膜下出血、角膜溃疡影响生活^[4]。自拟方剂杞精明目汤应用多年,取得一定的治疗效果^[5-6],本研究拟进一步探讨杞精明目汤联合治疗CCH的临床效果及对细胞衰老的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 收集2017-01/2018-11在上海中医药大学附属普陀医院眼科确诊为CCH的病例共40例80眼,按随机数字表法分为两组:联合治疗组(杞精明目汤联合人工泪液)20例40眼,男9例,女11例;年龄71.63±4.76岁;按CCH诊断分级标准^[7]:Ⅱ级18眼、Ⅲ级20眼、Ⅳ级2眼。人工泪液组20例40眼,男8例,女12例;年龄70.59±3.57岁;按CCH诊断分级标准^[7]:Ⅱ级20眼、Ⅲ级19眼、Ⅳ级1眼。两组性别、年龄、眼别、CCH级别等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过医院伦理委员会的审查批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1)符合CCH诊断标准且临床分级为Ⅱ级及以上的患者^[7];(2)属于中医肝肾阴虚型的CCH^[5],症候表现为眼内干涩不爽,白睛隐隐淡红,双目频眨,羞明畏光,久视后则诸症加重,伴口干少津,腰膝酸软,头晕耳鸣,夜寐多梦,舌红,苔薄,脉细等诸症;(3)观察角膜、泪小点正常,泪道冲洗通畅。无泪囊炎及鼻泪管阻塞病变,无睑内外翻及倒睫;(4)无眼部手术史或3mo内使用影响泪液分泌的药物,无其他引起泪液学异常的全身性疾病;(5)自愿受试并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)有睑内/外翻、倒睫、睑缘炎、瞬目异常或泪液蒸发过强型干眼;(2)有青光眼或高血压病史;(3)有全身或眼部免疫性疾病患者,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干眼综合征等;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)严重过敏体质者;(6)严重糖尿病、心脑血管疾病、肝肾功能异常者。

1.1.3 材料与仪器

1.1.3.1 药物 杞精明目汤为枸杞子15g、黄精20g、麦冬20g、茯苓10g、炙甘草3g、旱莲草15g、川芎3g构成,由本院中药房提供。人工泪液为3g/L玻璃酸钠滴眼液。

1.1.3.2 主要材料与仪器 BQ 900裂隙灯(瑞士HAAG-STREIT公司),荧光素钠检测试纸和泪液检测滤纸条(天津晶明新技术开发有限公司),β-半乳糖苷酶染色试剂盒(上海碧云天生物科技有限公司),OCT包埋液(日本樱花公司),全自动制冰机(江苏格林电器有限公司),O. C. T冰冻切片包埋机(日本Tissue-Tek公司),倒置显微镜(德国Wilovert公司)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 人工泪液组:3g/L玻璃酸钠滴眼液常规点眼,每日3次,每次1滴,共使用3mo。联合治疗组:人工泪液局部点眼的基础上联合应用杞精明目汤口服治疗。杞精明目汤水煎每日1剂,共服用3mo。中药炮制方法采用冷水浸泡,中到大火煎煮,分2次煎,分早晚2次服用。

表1 两组CCH治疗前后OSDI评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗3mo后	t	P
人工泪液组	40	26.13±3.19	16.63±2.39	20.910	<0.001
联合治疗组	40	25.40±3.48	14.53±2.68	18.976	<0.001
t		0.971	3.697		
P		0.335	<0.001		

表2 两组CCH治疗前后BUT的比较 ($\bar{x}\pm s$,s)

组别	n	治疗前	治疗3mo后	t	P
人工泪液组	40	7.13±2.76	7.83±3.09	1.651	0.107
联合治疗组	40	7.00±1.84	9.25±3.02	7.809	<0.001
t		0.239	2.087		
P		0.812	0.040		

1.2.2 观察指标 对所有入选的CCH患者于治疗前及治疗3mo后随访。应用国际眼表面疾病指数(ocular surface disease index,OSDI)评估眼部症状,积分越高则表示眼表症状严重程度越高^[8]。裂隙灯检查松弛结膜状况、泪膜破裂时间(tear break-up time,BUT)评估泪膜稳定性、基础泪液分泌试验(Schirmer I test,S I t)评估泪液分泌量。所有检查均由同一人完成。

1.2.3 手术方法 对于临床分级在Ⅲ级及以上、随访观察3mo及以上、有手术意愿的两组CCH患者,入院行松弛结膜新月形切除术。具体方法:开睑器开睑,手术显微镜下评估需切除的松弛结膜范围,距角膜缘后5~6mm的下方球结膜按角膜缘弧度新月形切除松弛的结膜组织,10-0尼龙线缝合^[9]。

1.2.4 标本处理及细胞衰老染色 切除的松弛结膜组织置于O. C. T. 包埋液中,-80℃冰箱冻存。冰冻组织块切片加入适量的β-gal细胞衰老染色工作液,常温孵育过夜,倒置显微镜下观察并拍片记录。

统计学分析:采用统计学软件SPSS 25.0进行分析,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对样本t检验,相同时间点组间比较采用独立样本t检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCH治疗前后OSDI评分 两组治疗前OSDI差异无统计学意义($P>0.05$)。人工泪液组治疗3mo后较治疗前OSDI显著下降,差异有统计学意义($t=20.910, P<0.001$)。联合治疗组治疗3mo后较治疗前OSDI显著下降($t=18.976, P<0.001$)。治疗3mo后OSDI评分联合治疗组要明显优于人工泪液组($t=3.697, P<0.001$),见表1。

2.2 CCH治疗前后BUT 两组治疗前BUT差异无统计学意义($P>0.05$)。人工泪液组治疗3mo后与治疗前BUT差异无统计学意义($t=1.651, P=0.107$)。联合治疗组治疗3mo后BUT较治疗前显著延长($t=7.809, P<0.001$),且联合治疗组治疗后的BUT显著优于人工泪液组,差异有统计学意义($t=2.087, P=0.040$),见表2。

2.3 CCH患者治疗前后S I t 两组治疗前S I t差异无统计学意义($P>0.05$)。人工泪液组治疗3mo后与治疗前的S I t比较,差异无统计学意义($t=0.971, P=0.338$)。联合治疗组治疗3mo后较治疗前的S I t显著增加($t=$

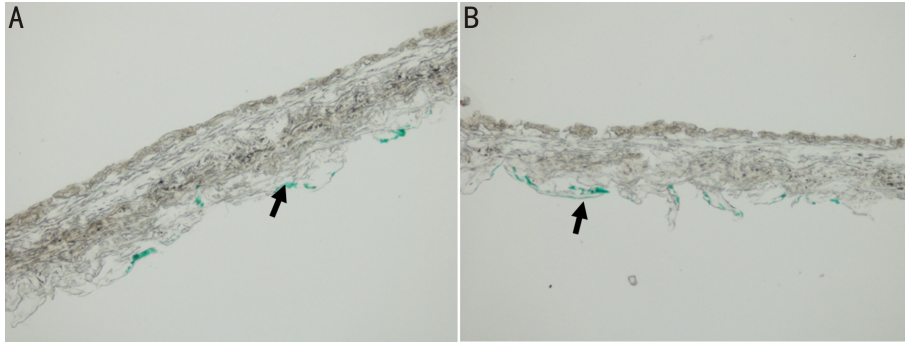


图1 光镜观察细胞衰老染色,松弛结膜上皮细胞层染色各层清晰, β -gal 染色衰老阳性细胞呈现蓝色(箭头标注),主要分布在结膜上皮层下(β -gal $\times 200$) A:联合治疗组,结膜上皮层相对较厚,上皮层下散在分布衰老染色阳性细胞;B:人工泪液组,结膜上皮层变薄,组织连接疏松,衰老染色阳性细胞较多。

表3 两组 CCH 治疗前后 S I t 的比较 ($\bar{x}\pm s$,mm/5min)

组别	n	治疗前	治疗 3mo 后	t	P
人工泪液组	40	7.03 \pm 3.30	7.28 \pm 2.81	0.971	0.338
联合治疗组	40	7.40 \pm 3.36	8.95 \pm 3.57	4.811	<0.001
t		0.504	2.330		
P		0.616	0.022		

4.811, $P < 0.001$), 且治疗后的 S I t 联合治疗组显著优于人工泪液组, 差异有统计学意义 ($t = 2.330, P = 0.022$), 见表 3。

2.4 CCH 患者细胞衰老染色 治疗 3mo 后采取结膜新月形切除术治疗的 CCH 患者共 11 例 11 眼, 其中人工泪液组 7 例 7 眼 (18%), 年龄 72.50 \pm 3.09 岁; 联合治疗组 4 例 4 眼 (10%), 年龄 71.07 \pm 2.27 岁; 两组性别、年龄、眼别及 CCH 级别差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 可见人工泪液组的手术率明显高于联合治疗组。对手术切除的松弛结膜组织行细胞衰老染色, 发现两组 CCH 患者松弛结膜组织中均出现 β -gal 细胞衰老染色阳性细胞, 且主要分布于结膜上皮层下。其中人工泪液组衰老阳性细胞计数为 39.00 \pm 14.09 个, 显著高于联合治疗组 16.00 \pm 7.84 个, 差异有统计学意义 ($t = 3.190, P = 0.013$, 图 1)。

3 讨论

眼科医师在日常工作中经常会面对 CCH 患者, 该病是门诊常见但易误诊的眼表疾病之一。其诊断难点在于症状非特异性, 起病隐蔽性^[10]。轻中度患者症状轻微, 可通过热敷、按摩、理疗和人工泪液治疗。但严重病例保守治疗无效, 常采用手术。手术方法包括新月形松弛结膜切除术^[9]、结膜巩膜缝线固定术^[11]及电凝治疗术^[12]等。但手术风险大且有一定适应证, 切除松弛结膜过多症状没有改善, 易复发; 而切除过多可致结膜囊缩窄, 甚至影响眼球转动。结膜巩膜缝线固定术还可能穿破巩膜壁, 损伤脉络膜、视网膜的风险。所以国内外学者都在寻求一种安全、有效的治疗手段^[13]。

CCH 的发病机制目前尚不清楚, 可能涉及不同的因素, 如结膜老化、泪膜不稳定、机械摩擦、眼表炎症和泪液清除延迟^[14]。近期研究通过基因测序和分子生物学技术发现 CCH 与细胞衰老相关, 且衰老相关因子 p53/p21 表达上调^[2-3]。中医经典《银海指南》中“白睛起膜, 状若鱼泡, 寒郁太阴也”与 CCH 所述症状与体征一致, 表现为松

弛的结膜堆积于睑缘, 导致眼表微环境失衡, 泪液分泌和排泄异常, 出现眼部异物感、泪溢、痒、涩、灼痛等, 其属于“白涩症”“干涩昏花症”“神水将枯”范畴。《诸病源候论》述“目涩症”的病机为“目, 肝之外候也... 其液竭者, 则目涩”, 《素问·逆调论》曰“肾者水脏, 主津液”。当肝肾不足则目外少润泽之水, 内缺充养之液, 双目涩滞导致 CCH。肝肾阴虚贯穿了 CCH 的发生发展过程, 并影响本病的预后及转归^[5]。

结合 CCH 的中医症候和肝肾阴虚的特点, 自拟中药方剂杞精明目汤在临床上取得了较好的治疗效果^[5-6]。方剂中枸杞子滋补肝肾、益精明目, 提高机体免疫力、抗衰老、抗氧化, 对肝阴虚、肾阴虚均有一定疗效^[15]; 黄精滋阴润肺、健脾益肾, 可延缓衰老^[16]; 麦冬养阴润肺, 益胃生津, 增强免疫功能及抗炎活性^[17]; 三者同为君药。茯苓利水渗湿、可延缓衰老, 增强免疫功能; 炙甘草补脾益气、调和诸药, 以助生化, 两者共为臣药。早莲草滋补肝肾, 对于肝肾阴虚体质人群可增强机体免疫力、消除氧自由基和抗炎为佐药。川芎活血化瘀、载药上行为使药, 改善微循环、延缓肾脏病损^[18]。纵观全方补肝益肾、益气养阴, 兼具抗衰老、抗氧化之功效。本研究证实杞精明目汤联合人工泪液治疗组和人工泪液组均可降低 CCH 患者的 OSDI 评分 ($P < 0.01$), 缓解眼表不适症状, 但杞精明目汤联合治疗要明显优于单纯人工泪液治疗 ($t = 3.697, P < 0.001$)。联合治疗还可显著延长 CCH 的泪膜破裂时间 ($t = 7.809, P < 0.001$), 明显改善泪液分泌 ($t = 4.811, P < 0.001$), 而单纯人工泪液点眼不能稳定泪膜及改善泪液分泌 (均 $P > 0.05$)。

细胞受到某些特定的刺激后, 细胞的应答程序被激活的现象被称为细胞衰老。衰老的细胞通常会在形态学上发生特异性的变化, 而 β -gal 则是目前为止能够鉴别细胞衰老特异性最强的标志^[19]。因此在前期研究的基础上^[2-3], 本研究对 CCH 手术切除的松弛结膜组织行 β -gal 细胞衰老染色, 发现两组 CCH 松弛结膜组织上皮层下均出现衰老相关 β -gal 染色阳性细胞, 其中单纯人工泪液组的细胞衰老染色阳性细胞计数明显高于杞精明目汤联合人工泪液治疗组 ($t = 3.190, P = 0.013$), 再次证实 CCH 中确实存在细胞衰老, 而杞精明目汤从一定程度上可延缓衰老, 从而发挥治疗作用。通过联合应用中药杞精明目汤治疗后, CCH 患者症状、体征均明显改善, 因此需要手术的患者减少, 从而避免了手术带来的风险, 可以作为一种安

全、有效的替代治疗方案,但是还需要长期的随访观察。

关于杞精明目汤延缓细胞衰老的分子机制,既往研究发现杞精明目汤含药血清可下调 CCH 成纤维细胞中 MAPK 信号通路相关蛋白和基因的表达,尤其是抑制 p38 MAPK 蛋白的磷酸化水平和基因表达^[20]。已知 p38 MAPK 信号通路是 MAPK 家族中的重要组成部分,调控细胞周期、细胞增殖、衰老和凋亡;p38 MAPK 可上调衰老相关因子 p53/p21 的表达,介导 CCH 成纤维细胞的衰老过程^[2]。同时 CCH 中的热休克蛋白、渗透压改变、白介素 1 和肿瘤坏死因子 α 等细胞因子激活 p38 MAPK 信号通路,诱导氧化应激^[21];氧化应激损伤又反过来激活 p38 MAPK 信号通路,加速其下游衰老相关因子的表达,不断恶性循环最终导致细胞衰老^[22]。而杞精明目汤中含有多味抗衰老的中药成分,本方主要成分之一枸杞的提取物可明显缓解鼠模型的干眼症状^[23];枸杞中主要成分枸杞多糖可以降低 p53、p21、Bax 等衰老基因的表达,同时增加端粒酶逆转录酶活性^[24]。黄精亦可增强端粒酶活性、对抗自由基损伤,增强免疫能力来延缓衰老^[25]。推测杞精明目汤可能通过抑制 p38 MAPK/p53/p21 信号通路,延缓 CCH 细胞衰老从而发挥治疗作用,其具体机制尚需实验进一步证实。

综上,杞精明目汤联合人工泪液治疗 CCH 可显著改善临床症状,维护泪膜稳定性,改善泪液分泌及减少细胞衰老的产生,其疗效较之单纯人工泪液治疗更为有效,可作为除手术治疗之外的安全、有效的替代治疗方案。

参考文献

- 1 Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: Literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998;43:225-232
- 2 Xiang M, Mo L, Zhan Y, et al. P38-mediated cellular senescence in conjunctivochalasis fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(14):4643-4651
- 3 Xiang M, Zhang W, Wen H, et al. Comparative transcriptome analysis of human conjunctiva between normal and conjunctivochalasis persons by RNA sequencing. *Exp Eye Res* 2019;184:38-47
- 4 Marmalidou A, Kheirkhah A, Dana R. Conjunctivochalasis: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2018;63(4):554-564
- 5 项敏泓,张兴儒,李青松,等. 杞精明目汤治疗肝肾阴虚型结膜松弛症的临床观察. *中国中医眼科杂志* 2011;21(5):270-272
- 6 项敏泓,饶娅敏,李青松,等. 杞精明目汤治疗结膜松弛症的泪液功能改变. *眼科新进展* 2012;32(8):743-746
- 7 Zhang XR, Zou HD, Li QS, et al. Comparison study of two diagnostic and grading systems for Conjunctivochalasis. *Chin Med J* 2013;126(16):3118-3123

- 8 Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-621
- 9 Wang H, Gao F, Pan YZ. The treatment outcomes of crescent-shaped conjunctiva resection combined with conjunctiva sclera fixation for severe conjunctivochalasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20 (17):3519-3522
- 10 Chhadva P, Alexander A, McClellan AL, et al. The impact of conjunctivochalasis on dry eye symptoms and signs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(5):2867-2871
- 11 Koytak A, Sari ES, Altinisik M. Scleral fixation underneath an intact conjunctiva. *J Refract Surg* 2013;29:220-223
- 12 Zhang XR, Zhang ZY, Hoffman MR. Electrocoagulative surgical procedure for treatment of Conjunctivochalasis. *Int Surg* 2012;97(1):90-93
- 13 李青松,张兴儒,项敏泓,等. 结膜松弛症的治疗研究现状. *国际眼科纵览* 2009;33(1):27-30
- 14 Balci O. Clinical characteristics of patients with conjunctivochalasis. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1655-1660
- 15 冯彦. 枸杞多糖药理作用与临床应用. *中国现代药物应用* 2016;10(6):278-279
- 16 衡银雪,刘丹丹,边凤霞,等. 黄精多糖抗衰老作用及其食品应用研究进展. *重庆工商大学学报:自然科学版* 2017;34(6):111-117
- 17 石开玉. 麦冬文献考证. *辽宁中医药大学学报* 2017;19(10):77-79
- 18 钟赣生. 中药学. 北京:中国中医药出版社 2012:192-413
- 19 Puzianowska - Kuznicka M, Kuznicki J. Genetic alterations in accelerated ageing syndromes. Do they play a role in natural ageing? *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(5):947-960
- 20 贾元玲,项敏泓,黄丽,等. 杞精明目汤含药血清对结膜松弛症 MAPK 信号通路的影响. *中国中医眼科杂志* 2018;28(2):73-80
- 21 McMonnies CW. Conjunctival Tear Layer Temperature, Evaporation, Hyperosmolarity, Inflammation, Hyperemia, Tissue Damage, and Symptoms:A Review of an Amplifying Cascade. *Curr Eye Res* 2017;42(12):1574-1584
- 22 Cuadrado A, Nebreda AR. Mechanisms and functions of p38 MAPK signaling. *Biochem J* 2010;429(3):403-417
- 23 Chien KJ, Horng CT, Huang YS, et al. Effects of Lycium barbarum (goji berry) on dry eye disease in rats. *Mol Med Rep* 2018;17(1):809-818
- 24 Xia G, Xin N, Liu W, et al. Inhibitory effect of Lycium barbarum polysaccharides on cell apoptosis and senescence is potentially mediated by the p53 signaling pathway. *Mol Med Rep* 2014;9(4):1237-1241
- 25 项敏泓,文杭,赵艳青,等. 衰老在祖国医学的认识及其中药研究进展. *中国医药导报* 2019;16(9):53-57