

用;CDK1 也主要在 G_2/M 期被激活。这与本实验发现的 cyclin B1 和 CDK1 的表达水平上升以及细胞被阻止的 G_2/M 期是完全吻合的。这些结果从分子机制上说明了芦荟大黄素抑制胃癌细胞生长与细胞周期影响的关系。

笔者注意到台湾学者发现的芦荟大黄素阻止白血病 HL-60 细胞于 G_2/M 期的分子机制与本实验的异同点。他们的报道^[8]与本实验相同之处是二者均发现芦荟大黄素引起 cyclin B1 和 CDK1 表达增加,这与 G_2/M 期阻滞是有密切关系的。但他们还发现芦荟大黄素可增加 cyclin A 的表达,而对 CDK2 的表达无影响^[8]。造成这些差异的原因除了细胞类型不同外,还与是否诱导细胞凋亡有关。本研究没发现凋亡现象,而他们发现芦荟大黄素可诱导 HL-60 细胞凋亡。对于这个不同点的解释是:由于 CDK2 的表达没有受到影响,增加的 CDK1 可促使芦荟大黄素诱导细胞凋亡^[8]。事实上,CDK1 的功能是多样的,除了引起 G_2/M 期阻滞外,还有非依赖 G_2/M 期阻滞的诱导凋亡作用^[10]。Cyclin A 在 G_0/G_1 和 G_2/M 期均可发挥作用,但在不同时期结合的 CDK 是不同的:在 G_0/G_1 期结合 CDK2,而在 G_2/M 期结合 CDK1。所以,cyclin A 对细胞周期影响的具体效应需要综合考虑。在 HL-60 细胞中,芦荟大黄素引起 cyclin A 的升高并没有导致 G_0/G_1 期阻滞是因为 CDK2 不变所致^[8]。

关于芦荟大黄素引起肝癌细胞阻止在 G_0/G_1 期的机制,Kuo 等^[9]发现芦荟大黄素可诱导 p53 基因的表达增加,并通过它引起 CDK 抑制剂 p21 的表达增加从而阻止细胞于 G_0/G_1 期^[9]。可见,芦荟大黄素通过影响细胞周期而抑制细胞增生的方式是多样的。

总之,本实验发现芦荟大黄素通过调控细胞周期相关蛋白的表达水平而阻止细胞周期的进行,最终抑制胃癌细胞的生长。这说明芦荟大黄素可能是一种新的有应用前景的抗胃癌药物。

参考文献:

- [1] Andersen D O, Weber N D, Wood S G, et al. *In vitro* virucidal activity of selected anthra-quinones and anthraquinone derivatives [J]. *Antiviral Res*, 1991, 16(2): 185-196.
- [2] Arosio B, Gagliano N, Fusaro L M, et al. Aloe-emodin quinone pretreatment reduces acute liver injury induced by carbon tetrachloride [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2000, 87(5): 229-233.
- [3] Acevedo-Duncan M, Russell C, Patel S, et al. Aloe-emodin modulates PKC isozymes, inhibits proliferation, and induces apoptosis in U-373MG glioma cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(14): 1775-1784.
- [4] Tan Y K, Fielding J W. Early diagnosis of early gastric cancer [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(8): 821-829.
- [5] Honma Y, Takenaga K, Kasukabe T, et al. Induction of differentiation of cultured human promyelocytic leukemia cells by retinoids [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1980, 95(2): 507-512.
- [6] Diaz G D, Paraskeva C, Thomas M G, et al. Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells; possible implications for prevention and therapy [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(8): 2340-2312.
- [7] Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D, Radovic J, et al. Anti-glioma action of aloe emodin; the role of ERK inhibition [J]. *CMLS, Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(5): 589-598.
- [8] Chen H C, Hsieh W T, Chang W C, et al. Aloe-emodin induced G_2/M arrest of cell cycle in human promyelocytic leukemia HL-60 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(8): 1251-1257.
- [9] Kuo P L, Lin T C, Lin C C. The antiproliferative activity of aloe-emodin is through p53-dependent and p21-dependent apoptotic pathway in human hepatoma cell lines [J]. *Life Sci*, 2002, 71(16): 1879-1892.
- [10] Shi L, Nishioka W K, Th'ng J, et al. Premature p34cdc2 activation required for apoptosis [J]. *Science*, 1994, 263(5150): 1143-1145.

葛根素抗 rds 小鼠视网膜光感受器细胞凋亡及其机制探讨

邓新国¹,胡世兴²,郭向明¹,黎仕强¹,肖学珊¹,张清炯¹

(1. 中山大学 中山眼科中心,中山大学眼科学国家重点实验室,广东 广州 510060;

2. 中国中医科学院眼科医院,北京 100040)

摘要:目的 观察葛根素对遗传性视网膜色素变性 rds 小鼠的治疗作用,并探讨其抗视网膜光感受器细胞凋亡的作用机制。方法 rds 新生小鼠随机分为两组,实验组和对照组。实验组小鼠从出生时开始,ip 盐酸葛根素 80 mg/kg,每天 2 次,至生后 35 d,对照组同时 ip 等量生理盐水。分别在用药后 0、3、7、14、21、28、35 d 取眼球,立即经

收稿日期:2007-10-25

基金项目:广东省中医药管理局基金资助项目(2007095)

作者简介:邓新国(1961—),男,河南郑州市人,副研究员,博士,硕士生导师,从事眼科学基础和临床研究 10 余年,发表学术论文 40 余篇,研究方向为视网膜变性的药物治疗和机制研究、干眼病治疗的临床和基础研究。

Tel: (020) 87330289 E-mail: dengxg61@163.net

10% 中性甲醛固定,常规病理切片。另取眼球经 2.5% 戊二醛溶液固定,电镜观察。用 TUNEL 方法检测视网膜光感受器细胞的凋亡,用免疫组化方法测定 Bcl-2 在视网膜的表达。结果 病理结果显示,经葛根素治疗后 14、21、28、35 d, rds 小鼠光感受器细胞层数与对照组比较,明显增加 ($P < 0.01$)。电镜结果显示,葛根素治疗组与对照组比较,在 7、14、21、28、35 d 可减轻 rds 小鼠光感受器细胞及其外段盘膜部位的线粒体、盘膜和外界膜的破坏。rds 小鼠经葛根素药物治疗后 3、7、14、21、28、35 d,光感受器细胞的凋亡率与对照组比较明显减少 ($P < 0.01$);在 7、14、21、28、35 d, Bcl-2 在视网膜光感受器细胞基质及其内外段的表达明显增强 ($P < 0.01$)。结论 葛根素可减轻 rds 小鼠视网膜光感受器细胞的病变,其作用机制可能是通过上调视网膜光感受器细胞及其内外段 Bcl-2 的表达延缓 rds 小鼠视网膜光感受器细胞的凋亡。

关键词:葛根素; rds 小鼠; 光感受器细胞; 凋亡; Bcl-2

中图分类号:R285.5 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2008)05-0732-05

视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一组常见的遗传性致盲性视网膜疾病,至今临床上未发现确切有效的治疗药物和治疗方法。动物实验报道,遗传性 RP 的病理机制是光感受器细胞凋亡,抗凋亡治疗和某些钙离子拮抗剂可延缓遗传性 RP 小鼠光感受器细胞的凋亡^[1~4]。葛根素是从中药葛根中提取的异黄酮类有效成分,在临床上广泛用于心脑血管等疾病的治疗。最近研究报道,葛根素具有钙离子拮抗和抗凋亡等多种药理作用^[5,6]。本实验拟通过光镜和电镜观察葛根素对遗传性 RP 动物模型 rds 小鼠的治疗作用,并通过 TUNEL 技术检测凋亡和免疫组化技术测定 Bcl-2 在视网膜光感受器细胞及其内外段的表达,探讨葛根素对 rds 小鼠的治疗作用和干预机制。

1 材料与方 法

1.1 动物: rds 小鼠和正常 C3B 小鼠购自美国动物实验中心 (The Jackson Laboratory, 600 Main St., Bar Harbor, Me, 美国),在中山大学动物实验中心配种饲养,循环光照 (光照 12 h, 黑暗 12 h)、25 °C、无菌环境下饲养。

1.2 动物分组: rds 和 C3B 新生小鼠各 84 只随机分为 2 组,每组 42 只小鼠,从小鼠出生当日 (0 d) 到 35 d 每天称体质量,根据体重注射药物。实验组采用葛根素 (浙江康恩贝制药有限公司) ip 给药,80 mg/kg (人用等效剂量的 2 倍),每天 2 次 (9:00 和 17:00 时)。对照组用等量生理盐水 ip 给药。分别在小鼠出生后 0、3、7、14、21、28、35 d 处死小鼠,取眼球,立即经 4% 中性福尔马林 PBS 溶液固定过夜,作病理检查 (每个时间点取 11 只眼球)。另取 1 只眼球经 2.5% 中性戊二醛溶液 (pH 7.2) 固定,做电镜观察。

1.3 光镜观察: 4% 中性福尔马林溶液固定 24 h 后,经角膜缘切开取出晶状体,置于 50% 乙醇 1 h,常规脱水包埋 (包埋时眼球水平放置),切片厚度为 3 μm ,切片再经脱蜡、苏木素染 10 min、伊红复染 5 s

和中性树胶封片,光学显微镜下观察和计数近赤道中央后视网膜光感受器细胞的层数或密度,并照相。

1.4 电镜观察: 2.5% 中性戊二醛溶液固定 12 h 以上,取水平眼球赤道后视网膜组织 1 mm \times 3 mm, 0.01 mol/L 磷酸缓冲液 30 min,中间换液两次。放入 1% 四氧化锇缓冲液固定 2 h,磷酸缓冲液冲洗 3 次,逐级乙醇脱水,环氧树脂包埋。切 1 μm 的半薄切片作光镜定位,然后做超薄切片,醋酸双氧钨和枸橼酸铅双重染色。日立 H-600 型透射电镜观察视网膜超微结构。

1.5 凋亡原位标记法 (TUNEL) 测定: 玻片常规脱蜡, 0.01 mol/L PBS 冲洗 3 次,每次 3 min; 加 3% 过氧化氢 20 μL , 内源酶阻断 10 min, 0.01 mol/L PBS 冲洗 3 次,每次 3 min; 加 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 蛋白酶 K (德国 Merck 公司) 20 μL , 室温消化 20 min, 0.01 mol/L PBS 冲洗 3 次,每次 3 min; 加原位杂交试剂盒 (购自 Roche) 的 1 液与 2 液混合液 (1:10, 新鲜配制) 10 μL , 室温 60 min, 0.01 mol/L PBS 冲洗 3 次,每次 3 min。1 液含末端脱氧核苷酸转移酶, 2 液含核苷酸混合液和荧光素标记的 dUTP。同时取 2 液 20 μL 做两张阴性对照片。加 3 液 (含有辣根过氧化物酶标记的抗荧光素抗体, 该抗体取自羊抗的 Fab 段) 10 μL , 室温 30 min, 0.01 mol/L PBS 冲洗 3 次,再用 0.01 mol/L PBS 冲洗 1 次。加 DAB 显色液 (武汉博士德) (1 mL 蒸馏水中加 A、B、C 3 种液体各 30 μL , 新鲜配制), 显色 15 min。自来水冲洗, 苏木素复染 3 min, 自来水冲洗、凉干, 中性树胶封片, 光学显微镜下观察, 计数视网膜光感受器细胞核阳性染色的数目, 每个样本在油镜下计数 100 个细胞, 观察 2 张玻片, 取均数, 计算凋亡率, 即凋亡细胞占细胞总数的百分率。同时做阳性对照 (视网膜母细胞瘤) 和阴性对照 (只加 2 液) 片各两张。

1.6 免疫组化方法测定 bcl-2 表达: 玻片常规脱蜡, 0.01 mol/L PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min; 加 3%

过氧化氢 20 μL,内源酶阻断 10 min,0.01 mol/L PBS 冲洗 3 次,每次 3 min;加正常羊血清 20 μL,室温 30 min,0.01 mol/L PBS 冲洗 3 次,每次 3 min;加兔抗小鼠 Bcl-2 (Santa Cruz) 的 1 抗 20 μL,室温 5 h,0.01 mol/L PBS 冲洗 3 次,每次 3 min;加辣根过氧化物酶标记羊抗兔的 2 抗 (Santa Cruz),室温 60 min,0.01 mol/L PBS 冲洗 3 次,每次 3 min;再用 0.01 mol/L PBS 冲洗 1 次。加 DAB 显色液 (1 mL 蒸馏水中加 A、B、C 3 种液体各 30 mL,新鲜配制),显色 15 min。自来水冲洗,苏木素复染 3 min,自来水冲洗、凉干,中性树胶封片,光学显微镜下观察视网膜各层的染色情况,标准为:未染色计“-”,计数转换为 0,浅黄色计“+”,计数转换为 1,黄色计“++”,计数转换为 2,棕色计“+++”,计数转换为 3。同时做不加 1 抗和不加 2 抗的阴性对照片各两张。

1.7 统计运算:采用 SPSS 统计软件,凋亡率用 *t* 检验,Bcl-2 的阳性表达经数字转化后采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 葛根素对 rds 小鼠视网膜外核层细胞层数的影响:rds 小鼠视网膜经 HE 染色显示,葛根素药物治疗组与对照组相比较,在 7 d 时视网膜外核层的厚度变化无差异,在 14、21、28、35 d 时,外核层的厚度明显增加,(*P*<0.05、0.01)。结果表明,葛根素药物治疗对 rds 小鼠视网膜光感受器细胞层数的减少有明显的延缓作用(表 1、图 1)。结果表明,葛根素药物治疗可延缓 rds 小鼠视网膜外核层细胞层数的减少。正常 C3B 小鼠光感受器细胞在 7~35 d,实验组与对照组无明显差异,其结果 7 d 为 9~10 层,14~35 d 分别是 11~12 层。

2.2 葛根素药物治疗对 rds 小鼠视网膜光感受器细胞及其外段超微结构变化的影响:由表 2 和图 2

可见,经用葛根素药物治疗后与未用药的对照组比较,第 14 天,外段盘膜部位的线粒体丰富、较厚,外界膜较连续;第 21 天盘膜基本形成,第 21、28、35 天盘膜较厚、溶解较少,外界膜较连续,外核层细胞凋亡较轻。结果表明,葛根素可明显减弱 rds 小鼠视网膜外核层细胞的病变程度,并对外段盘膜部位的线

表 1 葛根素对 rds 小鼠视网膜光感受器细胞层数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=11$)

Table 1 Effect of puerarin on layer numbers of retinal photoreceptor cells in rds mice ($\bar{x} \pm s, n=11$)

组别	细胞层数				
	7 d	14 d	21 d	28 d	35 d
实验	9.82±0.60	11.55±0.82**	10.09±1.04*	9.55±0.82**	8.82±0.75**
对照	9.55±0.52	10.09±0.83	9.27±0.90	8.45±0.82	7.91±0.70

与对照组比较: ***P*<0.01 ****P*<0.001
P*<0.01 *P*<0.001 vs control group

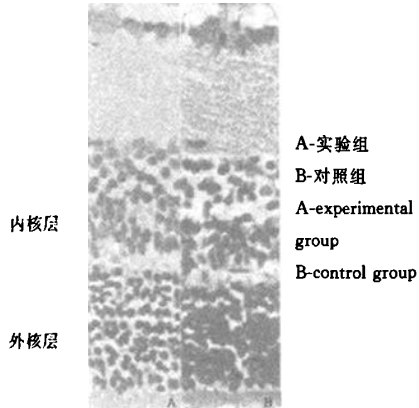


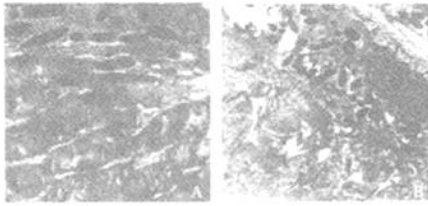
图 1 rds 小鼠经葛根素 21 d 治疗后与对照组相比较的病理结果

Fig. 1 Pathologic results of experimental group compared with control group in 21 d of rds mice after puerarin treatment

表 2 葛根素治疗后 rds 小鼠视网膜光感受器细胞及其外段超微结构的变化

Table 2 Effect of puerarin on photoreceptor cells and its outer segment in rds mice

组别	时间/d	视网膜色素上皮细胞	光感受器外段和盘膜	线粒体	外界膜	外核层
对照	0	幼稚	未形成	较丰富	连续	幼稚
	3	幼稚	未形成,膜性结构很少	丰富	连续	幼稚
	7	颗粒增大,吞噬大泡	未形成,膜性结构很少	丰富,肿胀	较连续	幼稚
	14	颗粒增大,吞噬大泡	少量形成	薄,少,部分溶解	不连续	异染色质增多,有核固缩
	21	颗粒增大,有吞噬泡	形成初期,较薄,部分溶解	少,肿胀	不连续	染色质凝块状,凋亡增多
	28	颗粒增大,有吞噬泡	形成,较薄,排列较紊乱,较疏松	少	很少	异染色质增多、凋亡增多
	35	颗粒稍小,有吞噬泡	较薄,排列紊乱,大部分溶解	少	很少	凋亡增多
实验	0	幼稚	未形成	较丰富	连续	幼稚
	3	幼稚	未形成,膜性结构很少	丰富	连续	幼稚
	7	颗粒稍增大,吞噬泡	未形成,膜性结构很少	丰富	连续	正常
	14	颗粒稍增大,吞噬泡	未形成	厚,丰富,少部分溶解	较连续	正常
	21	颗粒增大,有吞噬泡	形成初期,较厚,少部分溶解	丰富	较连续	异染色质增多、有凋亡细胞
	28	颗粒增大,有吞噬泡	形成,较厚,排列较整齐	丰富	较连续	异染色质增多、有凋亡细胞
	35	颗粒稍小,有吞噬泡	较厚,排列较紊乱,较疏松	较少	不连续	有凋亡细胞



A-实验组 B-对照组

A-experimental group B-control group

图 2 rds 小鼠经葛根素治疗 28 d 后视网膜电镜图

Fig. 2 Electric microscopic picture of retina in rds mice treated by puerarin for 28 d

粒体、盘膜和外界膜的破坏起明显的延缓作用。

2.3 葛根素对 rds 小鼠视网膜光感受器细胞的抗凋亡作用:由表 3 和图 3 可知,经用葛根素治疗后, rds 小鼠视网膜光感受器细胞的凋亡率在 3、7、14、21、28、35 d 与对照组相比较,明显下降 ($P < 0.01$)。结果表明,葛根素可明显抑制 rds 小鼠视网膜外核层细胞的凋亡。

2.4 葛根素对 rds 小鼠视网膜光感受器细胞及其外段 Bcl-2 表达的影响:由表 4 和图 4 可知,Bcl-2 主要在 rds 小鼠视网膜光感受器细胞间质和光感受器

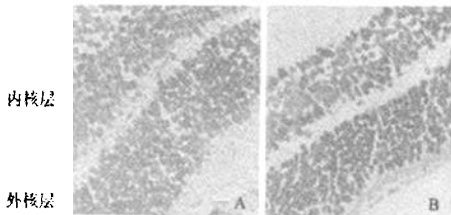
表 3 葛根素对 rds 小鼠视网膜光感受器细胞的抗凋亡作用 ($\bar{x} \pm s, n=11$)

Table 3 Anti-apoptosis effect of puerarin in different time points on retinal photoreceptor cells in rds mice ($\bar{x} \pm s, n=11$)

组别	时间/d	凋亡率/%	组别	时间/d	凋亡率/%
实验	3	8.91±1.81***	对照	3	18.18±2.99
	7	6.35±1.81***		7	24.45±4.25
	14	9.45±2.25***		14	26.00±4.05
	21	5.64±1.29***		21	24.18±3.28
	28	11.18±3.34***		28	23.82±4.00
	35	11.55±2.54***		35	21.91±2.27

与对照组比较:*** $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs control group



A-实验组 B-对照组

A-experimental group B-control group

图 3 rds 小鼠经葛根素治疗 21 d 后视网膜 TUNEL 结果图

Fig. 3 TUNEL Results of retina in rds mice treated by puerarin for 21 d

内外段表达,胞核少见表达。经用葛根素治疗后 7、14、21、28、35 d, rds 小鼠视网膜光感受器细胞及其内外段 Bcl-2 的表达与对照组相比较明显升高 ($P < 0.01$)。结果表明,葛根素可提高 rds 小鼠视网膜光感受器细胞及其内外段 Bcl-2 的表达。

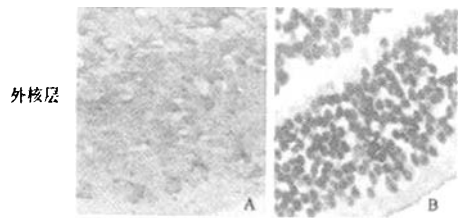
表 4 葛根素对 rds 小鼠视网膜光感受器细胞及其内外段 Bcl-2 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=11$)

Table 4 Effect of puerarin in different time points on Bcl-2 expression of retinal photoreceptor cells and its inner and outer segments in rds mice ($\bar{x} \pm s, n=11$)

组别	时间/d	Bcl-2 表达	组别	时间/d	Bcl-2 表达
实验	3	2.45±0.52	对照	3	2.36±0.50
	7	2.73±0.47***		7	2.00±0.63
	14	2.55±0.52***		14	1.00±0.45
	21	1.73±0.47***		21	0.91±0.54
	28	1.73±0.47***		28	0.91±0.54
	35	1.82±0.40**		35	1.18±0.40

与对照组比较: ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group



A-实验组 B-对照组

A-experimental group B-control group

图 4 rds 小鼠经葛根素治疗后 21 d Bcl-2 在视网膜光感受器细胞及其外段表达结果图

Fig. 4 Bcl-2 Expression of retinal photoreceptor cells and its inner and outer segments in rds mice treated by puerarin for 21 d

3 讨论

rds 小鼠是由 peripherin/RDS 基因的纯合突变引起的视网膜变性动物模型。该基因的突变导致的视网膜变性慢蛋白产生受限,影响了外节盘膜的形成、更新和稳定,最终导致光感受器细胞凋亡^[7]。在人类,该基因的突变可导致常染色体显性视网膜色素变性、遗传性黄斑变性等多种视网膜病变^[8]。

实验研究表明,RP 的病理机制是视网膜光感受器细胞凋亡,自由基、超氧离子和兴奋性神经递质谷氨酸的产生增多或蓄积可导致视网膜神经细胞的凋亡^[9,10]。

虽然对 RP 的治疗目前临床上未发现有效的治疗药物和治疗方法,但实验研究发现某些钙离子阻断剂、神经营养因子、抗凋亡治疗和基因治疗等具有

延缓遗传性动物模型光感受器细胞的凋亡作用。Takano 等^[4]应用钙离子阻断剂尼伐地平、尼卡地平、硝苯地平、硫氮卓酮对 rd 小鼠进行实验治疗作了比较研究,结果显示,尼伐地平作用最强,尼卡地平次之,而硝苯地平和硫氮卓酮对 rd 小鼠无治疗作用。Liang 等^[11]报道褪黑激素(melatonin)具有延缓 rds 小鼠视网膜光感受器细胞凋亡的作用。Cayouette 等^[12]将色素上皮细胞来源的因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)注入 rd 和 rds 小鼠眼内,可延迟 rd 小鼠光感受器细胞的损失和减少 rds 小鼠光感受器细胞凋亡的数目。

Bcl-2 是重要的抗凋亡因子,可存在于线粒体外膜、核膜和内质网膜上,对保持膜的完整性起重要作用。研究报道视网膜光感受器 Bcl-2 过表达,可抑制细胞凋亡^[13]。Eversole-Cire 等^[14]将 Bcl-2 和 BAG-1 的表达基因联合转移到视紫红质 S334Ter 突变转基因动物模型中,结果表明,Bcl-2 和 BAG-1 两者共同在视网膜光感受器细胞层过表达可延迟光感受器细胞凋亡达 7~9 周。

目前关于葛根素的研究报道较多,它的主要作用机制是抑制腺苷环化酶、阻滞 β 受体,提高超氧化物歧化酶活性、增强抗氧化能力,使 P450 活性增强,抗谷氨酸引起的神经毒性,改善眼局部微循环,钙离子通道阻滞,抗细胞凋亡等^[5,6,15,16]作用。应用高效液相技术也测定出葛根素通过 ip 给药可以透过血眼屏障进入眼内,为葛根素发挥治疗作用提供了依据^[17,18]。

本研究结果表明,葛根素对 rds 小鼠治疗后 7、14、21、28、35 d,视网膜外核层细胞的凋亡明显较少,同时上调视网膜光感受器细胞间质及其外段 Bcl-2 的表达。葛根素对 rds 小鼠可能的作用机制是:①提高超氧化物歧化酶活性、增强抗氧化能力。②抗谷氨酸引起的神经毒性,改善眼局部微循环。③钙离子通道阻滞,抑制钙离子内流,减少钙离子在细胞内蓄积。④直接增加视网膜 Bcl-2 的表达,抑制 rds 小鼠光感受器细胞的凋亡。葛根素在 rds 小鼠中抗光感受器细胞凋亡的其他作用机制及有关的信号传导等重要问题亦有待深入探讨。

参考文献:

[1] Tatton W G, Olanow C W. Apoptosis in ocular disease: a molecular overview [J]. *Ophthalmic Genetics*, 1996, 17: 145-165.

- [2] 邓新国,胡世兴,贾小芸,等. 川芎嗪对 rd 和 rds 小鼠视网膜光感受器细胞干预作用的光镜观察 [J]. 中草药, 2006, 37(6): 891-894.
- [3] Kalloniatis M, Fletcher E L. Retinitis pigmentosa: understanding the clinical presentation, mechanisms and treatment options [J]. *Clin Exp Optom*, 2004, 87(2): 65-80.
- [4] Takano Y, Ohguro H, Dezawa M, et al. Study of drug effects of calcium channel blockers on retinal degeneration of rd mouse [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(4): 1015-1022.
- [5] 肖桂凤,宁钢民,葛亚坤,等. 葛根素对培养人脐静脉内皮细胞钙超载的影响 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(11): 1388-1392.
- [6] 张斌,魏欣冰,刘慧青,等. 羟乙基葛根素对脑星形胶质细胞氧化性损伤的保护作用 [J]. 药理学报, 2006, 41(2): 171-174.
- [7] Ma J, Norton J C, Allen A C, et al. Retinal degeneration slow (rds) in mouse results from simple insertion of a thaplotype-specific element into protein-coding exon I [J]. *Genomics*, 1995, 28(2): 212-219.
- [8] Keen T J, Inglehearn C F. Mutations and polymorphisms in the human peripherin-RDS gene and their involvement in inherited retinal degeneration [J]. *Hum Mutat*, 1996, 8: 297-303.
- [9] Estevez A G, Spear N, Manuel S M, et al. Nitric oxide and superoxide contribute to motor neuron apoptosis induced by trophic factor deprivation [J]. *J Neurosci*, 1998, 18(3): 923-931.
- [10] Delyfer M N, Leveillard T, Mohand-Said S, et al. Inherited retinal degeneration; Therapeutic prospects [J]. *Biol Cell*, 2004, 96(4): 261-269.
- [11] Liang F Q, Aleman T S, Yang Z X, et al. Melatonin delays photoreceptor degeneration in the rds/rds mouse [J]. *Neuroreport*, 2001, 12(5): 1011-1014.
- [12] Cayouette M, Smith S B, Becerra S P, et al. Pigment epithelium-derived factor delays the death of photoreceptors in mouse models of inherited retinal degenerations [J]. *Neurobiol Dis*, 1999, 6(6): 523-532.
- [13] Chen J, Flannery J G, LaVail M M, et al. Bcl-2 overexpression reduces apoptotic photoreceptor cell death in three different retinal degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 7042-7047.
- [14] Eversole-Cire P, Concepcion F A, Simon M I, et al. Synergistic effect of Bcl-2 and BAG-1 on the prevention of photoreceptor cell death [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(7): 1953-1961.
- [15] Qian Y, Li Z, Huang L, et al. Blocking effect of puerarin on calcium channel in isolated guinea pig ventricular myocytes [J]. *Chin Med J*, 1999, 112(9): 787-789.
- [16] 方放治,戴德哉,王自正,等. 葛根素对抗 H₂O₂引起血管平滑肌细胞凋亡及坏死 [J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(3): 241-244.
- [17] 邓新国,胡世兴,张清炯,等. 葛根素腹腔注射在家兔房水中的药代动力学研究 [J]. 眼科研究, 2003, 21(3): 258-260.
- [18] 邓新国,胡世兴,张清炯,等. 葛根素腹腔注射在兔视网膜组织中的药代动力学研究 [J]. 中草药, 2004, 35(12): 1382-1384.

葛根素抗rds小鼠视网膜光感受器细胞凋亡及其机制探讨

作者: 邓新国, 胡世兴, 郭向明, 黎仕强, 肖学珊, 张清炯

作者单位: 邓新国, 郭向明, 黎仕强, 肖学珊, 张清炯(中山大学中山眼科中心, 中山大学眼科学国家重点实验室, 广东, 广州, 510060), 胡世兴(中国中医科学院眼科医院, 北京, 100040)

刊名: 中草药 **ISTIC PKU**

英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS

年, 卷(期): 2008, 39(5)

被引用次数: 2次

参考文献(18条)

1. Tatton W G;Olanow C W Apoptosis in ocular disease:amolecular overview[外文期刊] 1996
2. 邓新国;胡世兴;贾小芸 川芎嗪对rd和rds小鼠视网膜光感受器细胞干预作用的光镜观察[期刊论文]-中草药 2006(06)
3. Kalloniatis M;Fletcher E L Retinitis pigmentosa:understanding the clinical presentation,mechanisms and treatment options[外文期刊] 2004(02)
4. Takano Y;Ohguro H;Dezawa M Study of drug effects of calcium channel blockers on retinal degeneration of rd mouse[外文期刊] 2004(04)
5. 肖桂凤;宁钢民;葛亚坤 葛根素对培养人脐静脉内皮细胞钙超载的影响[期刊论文]-中国药理学通报 2005(11)
6. 张斌;魏欣冰;刘慧青 羟乙基葛根素对脑星形胶质细胞氧化性损伤的保护作用[期刊论文]-药学学报 2006(02)
7. Ma J;Norton J C;Allen A C Retinal degeneration slow(rds)in mouse results from simple insertion of a thaplotype-specific element into protein-coding exon II [外文期刊] 1995(02)
8. Keen T J;Inglehearn C F Mutations and polymorphisms in the human peripherin-RDS gene and their involvement in inherited retinal degeneration[外文期刊] 1996
9. Estevez A G;Spear N;Manuel S M Nitric oxide andsuperoxide contribute to motor neuron apoptosis induced by trophic factor deprivation 1998(03)
10. Delyfer M N;Leveillard T;Mohand-Said S Inherited retinal degeneration:Therapeutic prospects[外文期刊] 2004(04)
11. Liang F Q;Aleman T S;Yang Z X Melatonin delays photoreceptor degeneration in the rds/rds mouse[外文期刊] 2001(05)
12. Cayouetter M;Smith S B;Becerra S P Pigment epithelium-derived factor delays the death of photoreceptors in mouse models of inherited retinal degenerations[外文期刊] 1999(06)
13. Chen J;Flannery J G;LaVail M M Bcl-2 overexpression reduces apoptotic photoreceptor cell death in three different retinal degeneration 1996
14. Eversole-Cire P;Concepcion F A;Simon M I Synergistic effect of Bcl-2 and BAG-1 on the prevention of photoreceptor cell death[外文期刊] 2000(07)
15. Qfan Y;Li Z;Huang L Blocking effect of puerarin on calcium channel in isolated guinea pig ventricular myocytes[外文期刊] 1999(09)
16. 方放治;戴德哉;王自正 葛根素对抗H2O2引起血管平滑肌细胞凋亡及坏死[期刊论文]-中国药科大学学报 2002(03)
17. 邓新国;胡世兴;张清炯 葛根素腹腔注射在家兔房水中的药代动力学研究[期刊论文]-眼科研究 2003(03)

18. [邓新国](#); [胡世兴](#); [张清炯](#) [葛根素腹腔注射在兔视网膜组织中的药动学研究](#) [期刊论文]-[中草药](#) 2004 (12)

本文读者也读过(10条)

1. [邓新国](#), [胡世兴](#), [梁小玲](#), [肖学珊](#), [黎仕强](#), [张清炯](#) [川芎嗪对视网膜色素变性小鼠干预作用的机制](#) [期刊论文]-[中华眼底病杂志](#) 2007, 23 (5)
2. [罗燕](#), [唐仕波](#), [李湘兹](#), [李加青](#), [林少芬](#), [林健贤](#), [郑湖玲](#) [重组腺病毒介导的gfp-bcl-XL对视网膜变性鼠光感受器细胞保护作用的研究](#) [期刊论文]-[中华眼科杂志](#) 2003, 39 (7)
3. [何明光](#), [许京京](#), [吴开力](#) [中老年人群视功能和生存质量的研究](#) [期刊论文]-[中华眼科杂志](#) 1999, 35 (5)
4. [宋国祥](#), [夏小平](#), [唐香成](#), [蔺红梅](#), [SONG Guo-xiang](#), [XIA Xiao-ping](#), [TANG Xiang-cheng](#), [LIN Hong-mei](#) [RCS大鼠与SD大鼠的视网膜结构和光感受器形态观察](#) [期刊论文]-[新医学](#) 2011, 42 (1)
5. [刘杰为](#), [许京京](#), [何明光](#) [超声乳化白内障吸除术后和囊外白内障摘除术后患者生存质量的比较](#) [期刊论文]-[中华眼科杂志](#) 2003, 39 (2)
6. [杨柳](#), [陈东风](#), [YANG Liu](#), [CHEN Dong-feng](#) [锂对视网膜色素变性小鼠光感受器细胞凋亡的保护作用](#) [期刊论文]-[中华眼科杂志](#) 2008, 44 (3)
7. [彭媛](#), [杨柳](#), [PENG Yuan](#), [YANG Liu](#) [丙戊酸钠对视网膜色素变性小鼠光感受器细胞的保护作用](#) [期刊论文]-[标记免疫分析与临床](#) 2009, 16 (3)
8. [郭向明](#), [张清炯](#), [GUO Xiang-ming](#), [Zhang Qing-jiong](#) [进一步重视和加强眼底病相关的基因研究](#) [期刊论文]-[中华眼底病杂志](#) 2006, 22 (2)
9. [林智](#), [吴昌凡](#), [陈翔](#), [何明光](#) [ETDRS对数视力表在儿童视力检查中的可重复性分析](#) [期刊论文]-[眼科学报](#) 2008, 24 (1)
10. [邱晓荣](#), [洪伟](#), [QIU Xiao-rong](#), [HONG Wei](#) [睫状神经营养因子对视网膜色素变性rd小鼠感光细胞作用的电镜观察](#) [期刊论文]-[解剖学研究](#) 2007, 29 (5)

引证文献(2条)

1. [刘新义](#), [李建荣](#), [张陆勇](#), [杜丰](#), [王乃婕](#), [叶祖光](#) [多指标正交试验优选葛根素聚乙二醇衍生化合成工艺](#) [期刊论文]-[中草药](#) 2011 (8)
2. [窦仁慧](#), [金明](#) [视网膜色素变性中医治疗及研究进展](#) [期刊论文]-[中国中医眼科杂志](#) 2011 (1)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200805032.aspx