

## 雷公藤甲素防治脉络膜新生血管形成的研究进展

苏映雪, 姚向超, 吕迅羽, 曹琛, 梁光江, 王延东\*

(中山大学中山眼科中心, 广州 510060)

**【摘要】目的:**介绍脉络膜新生血管(CNV)的病理机制及一线抗 VEGF 药物的特点, 探讨雷公藤甲素(TP)防治 CNV 形成的可行性。**方法:**通过对国内外相关文献资料的整理、对比和分析, 总结 TP 在新生血管形成过程中的作用及分子机制, 分析 TP 抑制 CNV 形成的可行性。**结果与结论:**我们认为 TP 具有防治 CNV 形成的功效, 作用机制可能与其抑制 HIF-1 通路、VEGF 通路及 Dll4-Notch 通路有关。笔者为评估 TP 是否可作为防治 CNV 形成的新药提供实验依据。

**【关键词】**雷公藤甲素; 脉络膜新生血管; 分子机制

**【中图分类号】** R774.1; R285.5

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)06-0002-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.06.002

〔收稿日期〕 2015-05-10

〔基金项目〕 2015 年广东省中医药局科研项目 (20151168)

〔作者简介〕 苏映雪, 女, 理学博士; 主管药师; Tel:020-87331543; E-mail:anna121198@163.com

〔通讯作者〕 \*王延东, 男, 副主任药师; Tel:020-87331543; E-mail:wangydsyj@163.com

## Study on the prevention of choroidal neovascularization by Triptolide

SU Ying-xue, Yao Xiang-chao, Lv Xun-yu, Cao Chen, Liang Guang-jiang, WANG Yan-dong\*

( Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China )

**【 Abstract 】 Objective:** To review the pathomechanism of choroidal neovascularization (CNV) and the characteristics of first-line anti-VEGF drugs, and investigate the feasibility of triptolide (TP) in preventing CNV. **Methods:** Relevant research literatures published recently were compared, analyzed and evaluated. The function and molecular mechanisms of TP in neovascularization was summarized, and the feasibility of TP in inhibiting CNV formation was analyzed. **Results and Conclusion:** We further find that TP's anti-CNV activity mainly results from that it can inhibit HIF-1, VEGF and Dll4-Notch signaling pathway. This review assesses whether TP can be a candidate molecular used as a new drug in preventing CNV and provides experimental basis.

**【 Key words 】** Triptolide; choroidal neovascularization; molecular mechanisms

脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 是多种视网膜脉络膜眼底病变的共同病理特征, 如早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP)、糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 和年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 等。这些疾病的发生, 也分别构成了发达国家婴儿、成年人以及老年人不可逆视力损害及致盲的重要眼底疾病组成。另一方面, 目前在临床上治疗 CNV 的一线抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物 (bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, aflibercept) 的最大缺陷是给药频率高并且价格昂贵, 同时有研究发现长期应用某一种抗 VEGF 药物可能会出现患者对药物的反应程度降低<sup>[1]</sup>。雷公藤甲素 (TP) 是中药雷公藤的主要活性成分, 具有抗免疫、抗炎、抗血管生成、抗排斥等多种药理作用。在眼科中, TP 广泛用于 Sjogren 综合征、葡萄膜炎、巩膜炎及角膜移植排斥反应等治疗。但尚未见 TP 治疗脉络膜新生血管形成的相关文献报道, 笔者综合最近相关文献对 TP 防治脉络膜新生血管形成的可行性进行全面的分析, 为评估 TP 是否可作为防治脉络膜新生血管形成的药物提供实验依据。

### 1 CNV 的病理机制及相关分子通路

CNV 的发病机制十分复杂, 其中主要是由于致病因素不断地破坏视网膜微环境, 最终导致脉络膜毛细血管层的许多功能紊乱。许多研究已表明缺氧是 CNV 形成的启动因素。而视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium cells, RPEs) 和脉络膜微

血管内皮细胞 (choroidal endothelial cells, CECs) 损伤是 CNV 生成的中心环节。在缺氧状态下, RPEs 释放多种促血管生成因子 (如 VEGF, bFGF, IL-8 等), 诱发 CECs 发生活化、迁移及增殖, 通过 Bruch 膜的裂隙进入视网膜下, 最终造成新生血管在 RPE 层下或视网膜下腔的生长从而严重影响视功能。

缺氧诱导因子 -1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 是缺氧条件下的主要调控基因。HIF-1  $\alpha$  是 HIF-1 的主要氧调节亚基, 是机体在缺氧条件下产生的适应性反应产物。已有研究表明, HIF-1  $\alpha$  通过上调 VEGF 的表达, 进而促进血管新生。在血管的发育过程中, HIF-1 是 VEGF 的转录活化因子, 通过转录活化编码 VEGF 基因而刺激血管新生。缺乏 HIF-1 的表达, VEGF mRNA 水平显著降低; 即使在缺氧条件下, VEGF mRNA 也未被诱导表达。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 是缺氧诱导的血管生成及促血管渗透因子, 它能促进血管内皮的增殖, 促进血管内成分的分泌, 是新生血管形成最重要的诱生物。在 CNV 发生过程中, VEGF 由 RPEs 产生, 参与 RPE 与脉络膜毛细血管之间的旁分泌信号转导<sup>[2]</sup>。大量研究<sup>[3]</sup>已证实, CNV 及其周围组织内 VEGF 高表达。将 VEGF 基因转染至大鼠或小鼠视网膜下, 也可导致 CNV 形成。特异性敲除 VEGF 基因证实 RPEs 产生的 VEGF 对胚胎期脉络膜血管发育至关重要。在激光诱导的 CNV 动物模型中发现, VEGF 的表达显著上调。同时在条件性失活 RPE 中的 VEGF 可抑制脉络膜毛细血管层的发育, 作用于 VEGF 的嵌合毒素可造成 RPE 和 CECs

的死亡<sup>[4]</sup>。在缺氧刺激的 RPECs 中发现, RPE 对 VEGF 的表达明显增强, 其分泌 VEGF 的极性改变。

与 VEGF 信号通路一样, Notch 信号通路在新生血管的发生发展中发挥着同等重要的作用。其中 Dll4 是 Notch 信号通路中一种重要的配体, 具有内皮细胞特异性, 以及特异地表达在生理及病理血管生成中。目前对于 Notch 信号通路在眼内血管生成的作用研究发现, Notch 参与眼底血管的发育和稳态维持, 并与 RPECs 分化和视网膜再生密切相关<sup>[5]</sup>。Dou 等<sup>[6]</sup>通过敲除 Notch 信号通路关键分子 RBP-J 的条件性基因的小鼠建立激光诱导的 CNV 模型后用荧光素血管造影和组织学分析显示, Notch 信号的缺失使血管内皮细胞上 VEGFR-2 表达上调及 VEGFR-1 表达下降, 同时 CNV 的严重程度加重。Cao 等<sup>[7]</sup>应用缺氧诱导的斑马鱼视网膜新生血管模型发现了 Notch 参与缺氧条件下视网膜血管发生的作用。

综上, CNV 形成过程是由多种细胞信号通路共同参与的, 其中较为明确的主要有: HIF-1 信号通路、VEGF 信号通路及 Dll4-Notch 信号通路。

## 2 目前常用的抗 CNV 形成药物

目前在临床上, 主要用于抗 CNV 形成的药物有: 抗 VEGF 药物及糖皮质激素。其中, 抗 VEGF 药物是当前抗击 CNV 的一线药物, 如 Avastin、Lucentis、Macugen、Eylea 等。

Avastin (bevacizumab, 贝伐单抗) 是一种新型的重组人 VEGF 单克隆抗体, 能与 VEGF 的所有异构体相结合, 使内源性的 VEGF 失效, 阻止新生血管的进一步发展。已有大量的临床研究表明, 玻璃体腔内注射 Avastin 对治疗黄斑变性引起的 CNV、近视的 CNV 及特发性 CNV 等 CNV 相关疾病有良好的疗效, 同时其亲和性较低、且起效慢、具有浓度依赖性, 往往需多次注射。Lucentis (ranibizumab, 雷珠单抗) 通过与人所有 VEGF-A 亚型特异性结合, 从而抑制与其受体结合, 控制内皮细胞增殖, 抑制渗透性, 从而起到治疗作用。其与 Avastin 相比, 亲和性较高、且起效迅速、对视网膜组织穿透性强。同时, 国内外已有文献 [31] 报道 Lucentis 治疗黄斑区 CNV 安全有效, 且比光动力疗法效果更好。Lucentis 与 Avastin 的最大缺陷是给药频率较高, 增加了玻璃体内注射相关并发症的风险。Macugen (pegaptanib, 哌加他尼) 是一种特异性结

合 VEGF165 的人工合成核酸序列, 具有高度亲和力, 能延缓 CNV 的生成。但由于其治疗后不能稳定视力, 临床运用严重受限。Eylea (Aflibercept, 阿柏西普) 与康柏西普 (Conbercept) 都是融合蛋白药物<sup>[8]</sup>。它们与 Lucentis 一样, 具有抗 CNV 的疗效, 并且能帮助患者获得类似的最佳矫正视力, 同时阻止视力进一步下降, 与后者相比, 它们可以减少治疗频次, 避免和减少不良事件的发生。但在玻璃体腔内注射过程中, 有可能发生严重的不良反应, 如眼内炎、视网膜裂孔等, 应严格注意无菌操作<sup>[9]</sup>。

## 3 雷公藤甲素抑制 CNV 形成的可行性分析

### 3.1 雷公藤甲素的药理作用

雷公藤甲素 (Triptolide, TP) 是从雷公藤中提取的二萜内酯化合物, 其效价比雷公藤总苷高 100~200 倍。TP 是一个具有独特结构和广泛生物活性的天然化合物, 在临床上得到了广泛的应用, 已经用于治疗各类肿瘤、类风湿性关节炎、红斑狼疮、皮肤病、肾脏疾病以及器官移植抗排斥反应等。在炎症发生过程, TP 可明显降低多种炎症细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$  和 IL-6 等的浓度及粘附分子如 VCAM-1、ICAM-1 等的表达, 促使炎症细胞凋亡, 从而阻断白细胞和内皮细胞粘附, 切断炎症反应早期环节的关键位点<sup>[10]</sup>。在免疫系统研究中发现, TP 能诱导活化的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 和 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞的凋亡, 它能诱导增殖期 (S+G2/M 期) 细胞发生细胞凋亡, 但对 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞无作用。那么 TP 是通过干扰淋巴细胞的 DNA 合成抑制其免疫功能, 可抑制 T 细胞亚群的异常分化, 使氧自由基恢复正常, 可阻止淋巴细胞由 G<sub>1</sub> 期进入 S 期, 并通过抑制活化的 T 细胞产生 IL-2 来刺激 T 细胞的进一步活化, 从而间接抑制 T 细胞对 B 细胞的活化, 对整个特异性免疫应答, 包括细胞免疫和体液免疫均产生抑制作用<sup>[11]</sup>。在肿瘤和生育的研究中发现, TP 可明显延长白血病小鼠的存活期, 对植入人乳腺癌细胞的小鼠有很好的抗癌活性, 并且可明显抑制大鼠肝癌的生长并有治疗的作用<sup>[12]</sup>。同时, 实验发现 TP 可阻碍精子获能和其他活动, 减少精子活动, 并可增加精子的畸型率, 从而抑制精液液化和卵子受精<sup>[13]</sup>。这些都揭示出 TP 在免疫、肿瘤以及生育等各个领域, 参与调控细胞炎症反应、分化、增殖、存活以及凋亡等多项生理病理过程所发挥的重要作用。



### 3.2 TP 可抑制血管内皮细胞的活化及小管形成

据报道在 CNV 中,血管内皮细胞(Vascular endothelial cells, VECs)在 CNV 细胞成分中占 25%,是 CNV 生成中多因素作用的关键靶细胞。在新生血管生成过程,处于静息状态的 VECs 发生活化,出现增生及迁移,形成新的血管芽并吻合成襻,最后重新围成管腔。何靖康等<sup>[14]</sup>在大鼠心脏微血管内皮细胞研究中,发现缺氧再给氧刺激后内皮细胞和中性粒细胞的黏附增加,TP 能够显著减少其黏附率,且呈剂量依赖效应。丁怡等<sup>[15]</sup>利用琼脂凝胶迁移实验发现体外培养的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)具有较强的迁移活性,而经 TP 孵育后,即使是低浓度都可明显降低细胞的迁移活性。张杰等<sup>[16]</sup>在体外培养内皮细胞研究中,发现 TP 抑制 HUVECs 移行优于对照组地塞米松。梁山等<sup>[17]</sup>采用<sup>3</sup>H-TDR 掺入技术发现 TP 可明显抑制 HUVEC 增殖,且随剂量增加抑制作用明显增强。崔国惠等<sup>[18]</sup>在基质胶中 ECV304 细胞血管形成实验中发现,经 TP 处理后则未见血管形成。朱文博等<sup>[19]</sup>在 HUVECs 研究中发现 TP 能够显著抑制 VEGF 诱导的小管形成。杨锐等<sup>[20]</sup>利用免疫组化实验发现 TP 通过下调 VEGF 的表达,进而抑制 HUVECs 的增殖、迁移、侵袭和小管形成。作为内皮细胞前体的内皮祖细胞(EPCs)在内皮损伤后的修复中起主要作用。方英等<sup>[21]</sup>研究发现 TP 显著影响 EPCs 的各项生物学功能,使其增殖、迁移、黏附能力显著减弱,从而影响内皮修复和早期内皮化。

### 3.3 TP 抗新生血管形成的相关分子机制

综上所述,我们认为 TP 具有防治 CNV 形成的功效,这与 TP 具有的以下方面有关:①具有抗血管新生作用;②修复血管内皮细胞(VECs)功能紊乱,通过减弱 VECs 的增殖、迁移、黏附能力,进而阻碍小管形成;③抑制内皮细胞中 VEGF 蛋白的表达。

早有研究发现,TP 是一个强力有效的血管生成抑制剂。在肿瘤新生血管形成中,TP 可以通过抑制肿瘤血管的生长,最终阻止肿瘤细胞的生长、增殖、黏附和迁移<sup>[22]</sup>。TP 抑制新生血管形成的作用可能涉及以下信号通路:①抑制 HIF-1 信号通路。最近有文献报道,TP 能下调 HIF-1 $\alpha$  的表达,改善低氧环境对组织的损伤,从而达到治疗作用<sup>[23-24]</sup>。②抑制 VEGF 信号通路。VEGF 已是公认的 CNV 形成的关键因子,多篇文献已表明

TP 可抑制 VEGF 通路。最近在高氧诱导的早产儿视网膜病变动物模型中发现,玻璃体腔内注射 TP 后,VEGF 表达水平明显降低,同时新生血管细胞核数明显减少,并且随着 TP 的浓度增加,其抑制新生血管形成的作用也逐渐加强<sup>[25]</sup>。③抑制 Dll4-Notch 信号通路。在内皮细胞研究中发现,Dll4-Notch 信号通路的激活会导致 VEGFR-1 的表达量上升,继而使 VEGFR-2 与 VEGF 的结合相对减少,VEGF 信号通路作用减弱,新生血管形成减少<sup>[26]</sup>。文献[27-28]显示 TP 可抑制 Dll4-Notch 通路。以上证据都表明 TP 与新生血管形成关系密切。

### 3.4 TP 的毒副作用

目前越来越多的文献报道,TP 主要在肝、肾、心血管系统及血液系统均有不同程度的毒性作用<sup>[29-30]</sup>。在肝损害过程中,TP 在肝内经代谢转化为亲电子基、自由基及氧基,与大分子物质共价结合或造成脂质过氧化而导致肝实质细胞坏死。在肾损害过程中,TP 促使大量炎症性细胞在肾小管、肾间质中浸润,进而引起肾小管上皮变性、坏死及萎缩。在心血管系统毒性作用中,TP 诱发心肌细胞扩张充血和心肌细胞水肿,从而导致心功能异常。TP 对肝、肾、心血管系统的毒性作用机理主要是通过激活线粒体通路,促进细胞色素 C 的释放,生成氧自由基,加剧了细胞凋亡的过程。在血液系统毒性作用中,TP 是通过干扰细胞内 DNA 的合成和复制,从而抑制细胞增殖,使骨髓内的干细胞、淋巴细胞的增殖功能紊乱。

## 4 结语及展望

TP 在免疫、肿瘤以及生育等各个领域,参与调控细胞炎症反应、分化、增殖、存活以及凋亡等多项生理病理过程都发挥着重要作用。在眼科,TP 广泛用于葡萄膜炎、巩膜病、角膜移植排斥反应、白内障手术及青光眼手术等治疗。笔者首先分析总结了 CNV 的病理过程及相关分子机制,之后分析防治 CNV 形成的一线抗 VEGF 药物的药理作用及不良反应,最后重点阐述了 TP 抗新生血管生成的可行性及相关信号通路。

结合近几年相关文献,我们认为 TP 具有防治 CNV 形成的功效,这与 TP 具有的 3 方面作用有关:①具有抗血管新生作用;②修复血管内皮细胞(VECs)功能紊乱,进而阻碍小管形成;③抑制

内皮细胞中 VEGF 蛋白的表达。同时 TP 抑制新生血管形成的作用机制可能与其抑制 HIF-1 通路、VEGF 通路及 Dll4-Notch 通路有关。笔者对 TP 防治 CNV 形成的可行性进行充分的分析, 对于开发新的抗新生血管形成药物及为 TP 成为高效的抗 CNV 新药提供一定的理论基础。

#### 【参考文献】

- [1] Munoz-Chapuli R, Evolution of angiogenesis[J]. Int J Dev Biol, 2011,55(4-5): 345-351.
- [2] Grossniklaus H E, Ling J X, Wallace T M, et al. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic[J]. Molecular Vision, 2002, 8(15):119-126.
- [3] Marneros A G, Fan J, Yokoyama Y, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Expression in the Retinal Pigment Epithelium Is Essential for Choriocapillaris Development and Visual Function[J]. Am J Pathol, 2005, 167(5): 1451-1459.
- [4] Hoffmann S, Masood R, Zhang Y, et al. Selective Killing of RPE with a Vascular Endothelial Growth Factor Chimeric Toxin[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41 (8):2389-2393.
- [5] Hua H, Bin L, Hong Z, et al. Effect of DLL4 siRNA on proliferation, migration and tube formation of choroid-retinal endothelial cells under hypoxic conditions[J]. Chin Med J, 2011, 124(1):118-126
- [6] Dou, G R. RBP-J, the transcription factor downstream of Notch receptors, is essential for the maintenance of vascular homeostasis in adult mice[J]. FASEB J, 2008, 22(5): 1606-1617.
- [7] Cao R, Jensen L D, Soll I, et al. Hypoxia-induced retinal angiogenesis in zebrafish as a model to study retinopathy[J]. PLoS One, 2008, 3(7): e2748.
- [8] Lytvynchuk L, Andrii S, Galina L, et al. Antiproliferative, Apoptotic, and Autophagic Activity of Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib, and Aflibercept on Fibroblasts: Implication for Choroidal Neovascularization[J]. J Ophthalmol, 2015, (6): 934963-934973.
- [9] Munk M R, Rückert R, Zinkernagel M, et al. The role of anti-VEGF agents in myopic choroidal neovascularization: Current standards and future outlook[J]. Expert Opinion Biological Therapy, 2016, 16(4):477-487.
- [10] Kong X Y, Zhang Y Q, Liu C F, et al. Anti-angiogenic effect of triptolide in rheumatoid arthritis by targeting angiogenic cascade[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77513.
- [11] Liu B, Zhang H Q, Li J, et al. Triptolide downregulates Treg cells and the level of IL-10, TGF-beta, and VEGF in melanoma-bearing mice[J]. Planta Med, 2013, 79(15): 1401-1407.
- [12] Ni J, Wu Q, Sun Z H, et al. The Inhibition Effect of Triptolide on Human Endometrial Carcinoma Cell Line HEC-1B: a in vitro and in vivo Studies[J]. Asian Pacific J Cancer Prevent, 2015, 16(11):4571-4576.
- [13] Singla N and Challana S, Reproductive toxicity of triptolide in male house rat, Rattus rattus[J]. Scient World J, 2014, 879-405.
- [14] 何靖康, 顾振纶, 马海涛, 等. 雷公藤内酯醇对缺氧再给氧大鼠心脏微血管内皮细胞和中性粒细胞黏附的影响 [J]. 苏州大学学报, 2004, 24(5):624-636.
- [15] 丁怡, 赵庆亮, 李勇刚, 等. 雷公藤甲素对血管内皮细胞迁移活性的作用 [J]. 四川大学学报, 2005, 36(3): 347-350.
- [16] 张杰, 曹永亮, 赵庆亮, 等. 雷公藤内酯醇对血管内皮细胞移行活性及 t-PA 蛋白表达的影响 [J]. 眼科研究, 2007,25(8): 589-591.
- [17] 梁山, 刘育霞, 王平, 等. 雷公藤内酯醇体外抑制人脐静脉内皮细胞增殖的实验研究 [J]. 山东医药, 2007, 47(33):30-31.
- [18] 崔国惠, 陈卫华, 张纯, 等. 淋巴瘤细胞系 Raji 细胞血管内皮细胞生长因子表达及基质胶中 ECV304 细胞血管形成与雷公藤内酯醇的干预 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(11): 2039-2042.
- [19] Zhu W B, He S M, Li Y, et al. Anti-angiogenic activity of triptolide in anaplastic thyroid carcinoma is mediated by targeting vascular endothelial and tumor cells[J]. Vascu Pharmacol, 2010. 52(1-2): 46-54.
- [20] 杨锐, 李红波, 王兵, 等. 雷公藤甲素及其脂质体对血管生成的抑制作用. 华中科技大学学报 [J], 2014, 43(2) :137-141.
- [21] 方英, 傅国胜, 宋筱筱, 等. 雷公藤内酯醇对外周血内皮祖细胞的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(12):2315-2318.
- [22] Zhou Z L, Luo Z G, Yu B, et al. Increased accumulation of hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  with reduced transcriptional activity mediates the antitumor effect of triptolide[J]. Molecular Cancer, 2010,9(1):1-11.
- [23] 陈卫东, 常保超, 张燕, 等. 雷公藤多苷对糖尿病大鼠肾组织缺氧诱导因子 -1  $\alpha$  及内皮素 -1 表达的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(4): 499-505.
- [24] 樊丹平, 郭晴晴, 李静, 等. 雷公藤甲素对胶原诱导关节炎大鼠缺氧诱导因子 -1  $\alpha$  和血管内皮生长因子表达影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(1): 27-29.
- [25] 蒋瑶祁, 雷春亮, 罗红, 等. 雷公藤内酯醇对氧诱导早产儿视网膜病变新生鼠视网膜血管形成的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(9):1945-1947.
- [26] Dong X, Wang Y S, Dou G R, et al. Influence of Dll4 via HIF-1 $\alpha$ -VEGF Signaling on the Angiogenesis of Choroidal Neovascularization under Hypoxic Conditions[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18481.
- [27] 崔国惠, 陈卫华, 陈燕. 雷公藤内酯醇和肿瘤坏死因子  $\alpha$  作用 Raji 细胞内 Notch1 蛋白表达的研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(16): 901-904.
- [28] 万磊, 刘健, 黄传兵, 等. 雷公藤甲素对佐剂关节炎肺功能降低大鼠 Notch 通路受体和配体基因表达的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(10): 1390-1394.
- [29] 张世应. 雷公藤的毒性研究 [J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(03):71-73.
- [30] 肖文静. 雷公藤临床应用及不良反应研究进展 [J]. 亚太传统医学, 2016, 12(10):59-60.
- [31] Rishi P, Rishi E, Bhende M, et al. Comparison of photodynamic therapy, ranibizumab/bevacizumab or combination in the treatment of myopic choroidal neovascularisation: a q-year-study from a single centre[J]. Br J Ophthalmol. 2016, (10):1337-1340.