

本文引用:张又玮,覃艮艳,彭晓芳,彭俊,潘坤,周亚沙,彭清华.密蒙花滴眼液对去势雄兔干眼泪腺组织中 ICAM-1、IL-6、IL-17 表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(4):448-452.

密蒙花滴眼液对去势雄兔干眼泪腺组织中 ICAM-1、IL-6、IL-17 表达的影响

张又玮¹,覃艮艳²,彭晓芳²,彭俊²,潘坤²,周亚沙²,彭清华^{2*}
(1.石家庄市中医院,河北 石家庄 050000;2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

〔摘要〕目的 观察不同浓度密蒙花滴眼液对雄兔干眼泪腺组织中炎症细胞因子:细胞间黏附因子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)表达的影响,从而探讨其疗效。**方法** 将36只成年新西兰雄兔随机分为空白组(A),模型组(B),密蒙花滴眼液低(C)、中(D)、高(E)浓度组,睾酮组(F)组,每组6只。除A组外,其余各组均切除双侧睾丸及附睾,造模成功后,C、D、E组开始双眼滴用滴眼液,F组注射丙酸睾酮注射液。术前及治疗后第4周各组雄兔均测定1次泪膜破裂时间(tear break-up time, BUT)和泪液分泌功能(Schirmer I test, SIT)。治疗后第4周处死实验用兔,并摘取其双侧泪腺,采用免疫组化的方法检测 ICAM-1、IL-6 与 IL-17 的表达。**结果** (1)SIT 和 BUT;B 组自身前后对比,治疗后第4周;B 组与 C、D、E、F 组相比,E 组与 C、D 组相比,F 组与 C、D、E 组相比,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);(2)ICAM-1、IL-6 与 IL-17 电镜下表达的结果:A、F 组未见明显表达;B 组可以见到大量棕黄色颗粒存在细胞浆与细胞膜中;C、D、E 组可见散在的表达;(3)治疗后第4周,组间 ICAM-1、IL-6 与 IL-17 的表达相比较:B 组与其余各组相比,E 组与 C、D 组相比,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** 密蒙花滴眼液具有拟雄激素的作用,可以抑制炎症细胞因子 ICAM-1、IL-6 与 IL-17 的表达,疗效弱于雄激素。不同浓度的密蒙花滴眼液中,高浓度的疗效最佳。

〔关键词〕 密蒙花滴眼液;干眼;泪腺;炎症细胞因子

〔中图分类号〕R285.5 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.04.004

Effects of Butterflybush Flower Eye Drops on Expression of ICAM-1, IL-6 and IL-17 in the Lacrimal Gland Cells of Castrated Male Rabbits with Dry Eye Disease

ZHANG Youwei¹, QIN Genyan², PENG Xiaofang², PENG Jun², PAN Kun², ZHOU Yasha², PENG Qinghua^{2*}

(1. Shijiazhuang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the effects of different concentration of butterflybush flower eye drops on the expression of inflammatory factors: intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-17 (IL-17) in the lacrimal gland cells of castrated male rabbits with dry eye disease, then to discuss the curative effects. **Methods** A total of 36 male adult New Zealand rabbits into 6 groups, with 6 rabbits in each group: the blank group (A), the model group (B), the low

〔收稿日期〕2018-10-30

〔基金项目〕国家自然科学基金面上资助项目(30772824,81574031);湖南省高层次卫生人才“225”工程培养项目资助;湖南省科技厅科研基金资助项目(2015SF2016-6);湖南省发展改革委科研基金资助项目(湘发改投资[2014]658号);长沙市科技计划重大专项(K1501014-31);湖南中医药大学研究生创新项目(2016CX19);国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目;中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室建设项目;湖南中医药大学中医学国内一流建设学科。

〔作者简介〕张又玮,女,硕士,研究方向:中医防治眼表眼底疾病的研究。

〔通讯作者〕*彭清华,男,主任医师,博士研究生导师,E-mail:pqh410007@126.com。

concentration group (C), the middle concentration group (D), the high concentration group (E), the testosterone group (F). Except group A, all the other male rabbits were excised bilateral testicles and epididymis. After the modeling, group C, group D and group E began to use the relative concentration of butterflybush flower eye drops in the eyes. Group F was injected Testosterone Propionate Injection. All the male rabbits need to be determined break-up time (BUT) and tear secretion function (Schirmer I, SIT) before the operation and the 4th week after the treatment. All the experimental rabbits were killed and the lacrimal gland of the both eyes were extracted the 4th week after the treatment. Immunohistochemical method was used to detect the expression of ICAM-1, IL-6 and IL-17. **Results** (1) SIT and BUT: for self-comparison in the group B, the 28th day after treatment, comparison between the group B, and group C, D, E, F, comparison between group E, and group C, D, comparison between group F, and group C, D, F, the differences were statistically significant ($P<0.05$); (2) The results of the expression of ICAM-1, IL-6 and IL-17 under electron microscope: There was no obvious expression in group A and group F; A large number of brown and yellow granules were found in the cytoplasm and cell membrane in group B; There was sparse expression in group C, group D and group E; (3) The comparison of ICAM-1, IL-6 and IL-17 between groups in the 4th week after the treatment: for comparison between group B and other groups, and comparison between group E and group C, D, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Butterflybush flower eye drops have the similar effects of androgen, and can inhibit the expression of inflammatory cytokines ICAM-1, IL-6 and IL-17, and the effect is weaker than that of androgen. Among the different concentrations of eye drops, the high concentration is the best.

[**Keywords**] butterflybush flower eye drops; dry eye disease; lacrimal gland; inflammatory factors

作为近年来眼科研究的难点、热点与重点,干眼已成为最常见的、发病率很高的眼表疾病,在美国的流行病学调查中数据显示,其发病率在不同的年龄阶段为7%~14.6%^[1],由于我国的环境卫生状况等与美国相比仍有差距,有些地区发病率可达到59.1%^[2],导师所在的课题组曾对密蒙花总黄酮进行了数项临床研究和实验研究^[3-7],证实密蒙花总黄酮具有拟雄激素作用,能有效调控泪腺细胞局部炎症反应和细胞凋亡。本文运用将其优化后研制的密蒙花滴眼液(主要成分为密蒙花总黄酮和总苯丙素),对去势所致干眼雄兔进行干预和治疗,观察密蒙花滴眼液对ICAM-1、IL-6、IL-17在泪腺细胞中的表达的影响,为干眼提供新的更有效的治疗方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物

成年健康雄性新西兰长耳白兔36只,体质量(1.7±0.1) kg,质量检验合格(合格证编号:43608300000454),由湖南中医药大学动物实验中心提供。实验前检查所有雄兔双眼眼部情况良好,排除全身其他病变。

1.2 药品

密蒙花滴眼液(主要成分为密蒙花总黄酮):由湖南中医药大学药剂学教研室制备,密蒙花滴眼液规格:低浓度为1 mg/mL,中浓度为1.5 mg/mL,高浓度为3 mg/mL;丙酸睾酮注射液(天津金耀药业有

限公司,规格:1 mL:25 mg);20%乌拉坦(湖南福滋堂生物公司);注射用青霉素钠(广州白云山天心制药股份有限公司);氯化钠注射液(江苏亚邦生缘药业有限公司,规格:500 mL:4.5 g);水合氯醛分析纯(天津市科密欧化学试剂有限公司);灭菌注射用水(上海长征富民金山制药有限公司);Schirmer 试验滤纸、荧光素钠眼科检测试纸(天津晶明新技术开发有限公司)。

1.3 主要试剂

Harris 苏木素、伊红、3%过氧乙酸、逆转录试剂盒(promegaA3500)、羊抗兔 ICAM-1 抗体(规格:200 μg/mL)均由北京中杉金桥生物技术有限公司提供;4%多聚甲醛(湖南中医药大学病理实验室);无水乙醇、异丙醇、氯仿(上海化学试剂公司);兔抗大鼠 IL-6 抗体(规格:200 μg/mL)、兔抗大鼠 IL-17 抗体、过氧化物酶标记链酶白卵素(strept avidin-biotin complex, SABC)免疫组织化学试剂盒、3,3-二氨基联苯胺(3,3-diaminobenzidine, DAB)显色剂(武汉博士德生物工程有限公司)。

1.4 主要仪器

YZ5H 型裂隙灯显微镜、YZ11D 型直接检眼镜(苏州六六视觉科技股份有限公司产品);Leica RM2125RTS 型石蜡切片机、B1 Digital 数码显微镜、Image Pro Plus 6.0 计算机图像分析系统等均由湖南中医药大学实验室提供。

1.5 方法

1.5.1 动物分组 将36只成年健康雄兔按照随机排列表法分为6组,每组6只,分别为:空白组、模型组、密蒙花滴眼液低浓度组(1 mg/mL,简称低浓度组)、密蒙花滴眼液中浓度组(1.5 mg/mL,简称中浓度组)、密蒙花滴眼液高浓度组(3 mg/mL,简称高浓度组)、鞣酐组。

1.5.2 干眼模型的建立 造模前1 d,将全部实验用兔称体质量,并在全麻下行Schirmer I试验(Schirmer I test, SIT)和泪膜破裂时间(tear break-up time, BUT)SIT试验:按照说明书用法,沿滤纸条的标记线折叠,长度短的一端放置于下睑结膜囊中外1/3处,有刻度的一端置于下睑外侧,闭双眼,5 min后取出滤纸条,平放2 min后观察并记录滤纸条湿润的刻度;BUT测定:在下睑结膜囊内轻放入荧光素钠试纸,3 s后取出,调好裂隙灯显微镜的钴蓝光,观察泪膜破裂时间并记录。除空白组外,其余所有雄兔术前8 h禁食禁饮,参照《眼科实验动物学》^[8-9]行双侧鞣酐丸及附睾切除术。造模后第4周与第8周测定模型兔SIT和BUT^[10],当SIT<10 mm/5 min, BUT<10 s时,则造模成功。

1.5.3 给药方法 依据SIT与BUT结果,造模成功后,即术后第9周开始用药。空白组和模型组不予以药物;低、中、高浓度组;予以相应浓度的密蒙花滴眼液滴双眼,3次/d;鞣酐组:注射丙酸鞣酐注射液,2 mg/kg,每3天注射1次。所有实验用兔均每周称重1次,高浓度组重新根据体质量计算丙酸鞣酐注射液的注射量,避免因雄兔体质量的增加对实验结果产生影响。实验过程中,中浓度组和鞣酐组分别死亡1只雄兔。

1.5.4 取材与指标检测 时间为用药治疗4周结束后,具体过程如下:空气注射处死全部动物,即刻摘除双眼泪腺组织,进行石蜡包埋与切片。免疫组化染色后,在200倍光学显微镜下观察泪腺组织中ICAM-1、IL-6、IL-17的染色情况并拍照,采用Image-pro Plus 6.0计算平均光密度值,用于定量表达免疫组化阳性反应程度。

1.6 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行实验数据处理。以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示计量资料,用单因素方差分析的方法来进行多组之间的比较,用LSD检验进行组间的两两比较,用配对样本 t 检验来比较治疗前后。当 $P<0.05$ 时,差异有统计学意义;当 $P<0.01$ 时,差异有显著统

计学意义。

2 结果

2.1 SIT与BUT的结果

造模前与用药后,模型组自身前后对比以及与空白组相比,SIT与BUT数值明显降低($P<0.01$);用药后:与模型组相比,密蒙花滴眼液低、中、高浓度组、丙酸鞣酐组SIT与BUT数值明显升高($P<0.01$);密蒙花滴眼液低、中、高浓度组与鞣酐组相比,低浓度组SIT与BUT值明显降低($P<0.01$),中、高浓度组SIT与BUT值升高($P<0.05$);密蒙花滴眼液低、中浓度组与密蒙花滴眼液高浓度组相比,SIT与BUT数值降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表1和表2。

表1 各组雄兔造模前与用药后SIT比较($\bar{x}\pm s$)

组别	术前		治疗后4周	
	n	SIT/(mm/5 min)	n	SIT/(mm/5 min)
空白组	12	15.50±4.32	12	18.42±2.07
模型组	12	13.83±5.17	12	2.42±2.02***
低浓度组	12	15.50±3.50	12	8.92±1.38 $\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta$ *
中浓度组	12	16.67±4.77	10	14.10±4.40 $\Delta\Delta\Delta\Delta$ *
高浓度组	12	16.42±4.27	12	14.92±3.94 $\Delta\Delta$
鞣酐组	12	15.60±3.63	10	11.50±3.53 $\Delta\Delta\Delta$

注:模型组自身前后对比,** $P<0.01$;与空白组相比,### $P<0.01$;与模型组相比, $\Delta\Delta P<0.01$;与高浓度组相比,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与鞣酐组相比,★ $P<0.05$,★★ $P<0.01$

表2 各组雄兔造模前与用药后BUT比较($\bar{x}\pm s$)

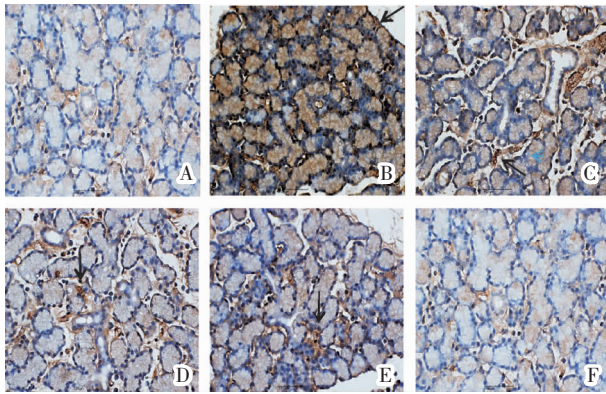
组别	术前		治疗后4周	
	n	BUT/s	n	BUT/s
空白组	12	14.42±2.31	12	14.33±2.31
模型组	12	13.67±2.42	12	6.00±1.95***
低浓度组	12	13.75±2.42	12	11.00±1.95 $\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta$ *
中浓度组	12	13.25±2.73	10	12.92±1.78 $\Delta\Delta\Delta\Delta$ *
高浓度组	12	14.75±2.63	12	13.90±1.93 $\Delta\Delta$
鞣酐组	12	14.17±2.12	10	14.75±1.66 $\Delta\Delta\Delta$

注:模型组自身前后对比,** $P<0.01$;与空白组相比,### $P<0.01$;与模型组相比, $\Delta\Delta P<0.01$;与高浓度组相比,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与鞣酐组相比,★ $P<0.05$,★★ $P<0.01$

2.2 各组雄兔泪腺细胞中ICAM-1、IL-6与IL-17表达的电镜观察结果

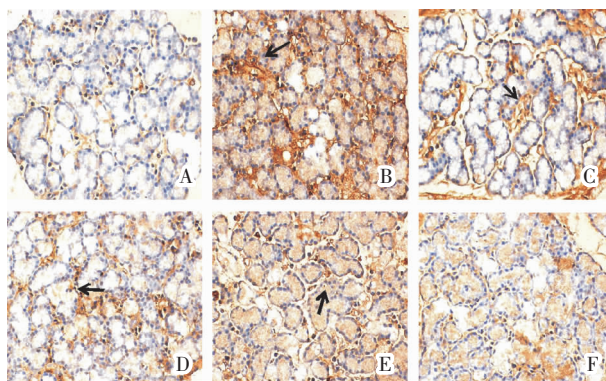
空白组与丙酸鞣酐组:泪腺组织结构清晰,未见ICAM-1、IL-6与IL-17的明显表达;模型组:泪腺组织结构欠清晰,可见细胞膜和细胞浆中有大量的棕黄色颗粒,即ICAM-1、IL-6与IL-17的表达;密蒙花滴眼液低、中、高浓度组:泪腺组织结构清晰,可见ICAM-1、IL-6与IL-17在细胞膜、细胞浆中的散

在表达,见图1-3(图中黑色箭头标注出 ICAM-1、IL-6、IL-17 的表达)。



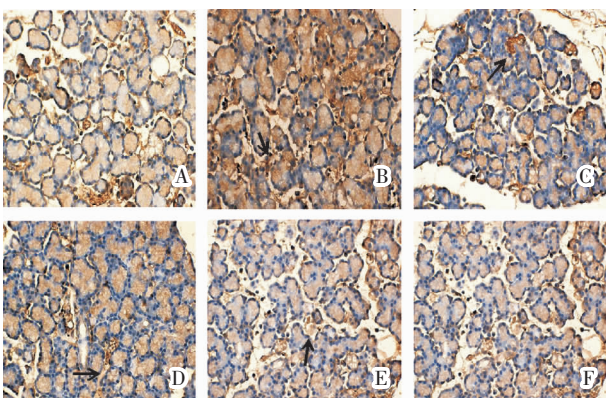
A.空白组;B.模型组;C.低浓度组;D.中浓度组;E.高浓度组;F.睾酮组

图1 术后各组 ICAM-1 免疫组化染色光镜图($\times 200$)



A.空白组;B.模型组;C.低浓度组;D.中浓度组;E.高浓度组;F.睾酮组

图2 术后各组 IL-6 免疫组化染色光镜图($\times 200$)



A.空白组;B.模型组;C.低浓度组;D.中浓度组;E.高浓度组;F.睾酮组

图3 术后各组 IL-17 免疫组化染色光镜图($\times 200$)

2.3 用药后对比各组雄兔间泪腺细胞中 ICAM-1、IL-6、IL-17 表达的结果

模型组与空白组相比,平均光密度值明显增高($P < 0.01$);各个用药组与模型组相比,平均光密度值明显下降,差异有显著统计学意义($P < 0.01$);与高浓度组相比,低、中浓度组平均光密度值升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与睾酮组相比,其余用药组平均光密度

值升高($P < 0.05$),差异有统计学意义。结果见表3。

表3 各组雄兔泪腺细胞中 ICAM-1、IL-6、IL-17 的表达平均光密度值($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ICAM-1	IL-6	IL-17
空白组	12	0.43±0.02	0.19±0.02	0.35±0.03
模型组	12	0.56±0.03 ^{##}	0.26±0.01 ^{##}	0.47±0.02 ^{##}
低浓度组	12	0.51±0.01 ^{△△▲▲★}	0.23±0.01 ^{△△▲▲★}	0.43±0.02 ^{△△▲▲★}
中浓度组	10	0.48±0.02 ^{△△▲}	0.22±0.01 ^{△△▲}	0.41±0.01 ^{△△▲}
高浓度组	12	0.44±0.02 ^{△△}	0.20±0.01 ^{△△}	0.39±0.02 ^{△△}
睾酮组	10	0.43±0.01 ^{△△}	0.19±0.01 ^{△△}	0.38±0.01 ^{△△}

注:与空白组相比,## $P < 0.01$;与模型组相比,△△ $P < 0.01$;与高浓度组相比,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;与睾酮组相比,★ $P < 0.05$,★★ $P < 0.01$

3 讨论

干眼的最新定义强调了多因素能导致干眼,它具有泪膜稳态的丧失并伴有眼表症状的特征,泪液高渗性、泪膜不稳定、眼表炎症与损伤和神经感觉异常等都能引起干眼。干眼在眼表疾病中发病率最高,患者眼干、眼痒、眼痛、视物模糊、畏光流泪、视疲劳、有烧灼感^[1],当继发感染时,有可能形成角膜新生血管或角膜溃疡性穿孔,甚至导致失明^[12-13]。医学家们不断探索干眼的发病机制与治疗方案^[14]。诸多实验研究及临床研究均证明 T 细胞介导的炎症反应是干眼发生与发展的重要机制^[15-16]。

炎症细胞因子 ICAM-1、IL-6 与 IL-17 在干眼炎症反应过程中发挥着关键的作用。ICAM-1 是免疫球蛋白家族的一份子,它可以介导包括白细胞在内的多种免疫细胞的移行,能够识别和黏附细胞基质^[17],参与免疫炎症反应、组织的分化发育等多个过程^[18]。IL-6 是促炎性炎症细胞因子的一员,它可以加速巨噬细胞成熟的进程,使 B 淋巴细胞的免疫活性上升,参与免疫的调节,在感染反应和外伤环境的激发下可以促使炎症反应的激化。在白细胞介素的大家族中,IL-17 被发现的比较晚,它是由 CD4⁺T 淋巴细胞分泌,可以诱发包括干眼在内的多种免疫系统疾病^[19],研究表明,IL-17 可以破坏角膜上皮细胞的屏障^[20],可以促进趋化因子,释放多种炎性介质^[21],参与多种机体的炎症反应过程。

干眼在中医学中归属于“白涩症”的范畴^[22]。密蒙花具有养肝明目,疏风清热,退翳的功效,用于多泪羞明,目赤肿痛,眼生翳膜,肝虚目暗,视物昏花等症^[23]。目前已经从密蒙花中分离出包括黄酮类、苯乙醇苷类、挥发油等多种化学成分。雄激素水平的降低导致的泪腺调节作用失衡是引发干眼的重要原因之

一,从密蒙花中提取出的黄酮类化合物属于植物性激素,它有着与雄激素相似的化学结构;杂环多酚类化合物,因此,其可以发挥拟雄激素的作用^[24],治疗因雄激素水平降低导致的包括干眼在内的多种疾病^[25-26]。

本实验通过去势的方法建立雄兔干眼泪腺模型,并用低、中、高不同浓度的密蒙花滴眼液进行干预,证明密蒙花滴眼液具有拟雄激素作用,降低 ICAM-1、IL-6 与 IL-17 在雄兔干眼泪腺组织中的表达,减轻泪腺的炎症反应,并且高浓度疗效最佳,为干眼的治疗提供了新的思路与方法。

参考文献

- [1] LEMP M A, BAUDOUIN C, BAUM J, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop (2007)[J]. *Ocular Surface*,2007,5(2):75-92.
- [2] LIU N N, LIU L, LI J, et al. Prevalence of and risk factors for dry eye symptom in mainland china a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Ophthalmology*,2014:1-8.
- [3] 陈佳文,彭清华,姚小磊,等.密蒙花总黄酮对去势雄鼠干眼症泪腺组织中白介素-1 β 表达的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2011,31(9):16-18,30.
- [4] 李海中,彭清华,王 芬,等.密蒙花总黄酮对去势雄鼠角膜组织 Fas、FasL 表达的影响[J].*眼科新进展*,2013,33(12):1110-1114.
- [5] 李海中,彭清华,王 芬,等.密蒙花总黄酮对去势雄鼠干眼病血清睾酮水平的影响[J].*国际眼科杂志*,2013,13(11):2174-2178.
- [6] 姚小磊,彭清华,彭 俊,等.密蒙花总黄酮对去势导致干眼症雄鼠血清 LH 的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2013,33(7):8-12.
- [7] 王 芬.密蒙花总黄酮含药血浆对干眼症细胞模型 Bax mRNA 及 Bcl-2 mRNA 表达的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2011.
- [8] 魏世辉,王志军.眼科实验动物学[M].北京:人民军医出版社,2010:94.
- [9] 马轶群,王传富,刘美光.去势雄兔干眼病模型角膜上皮细胞凋亡及相关基因表达的研究[J].*眼科研究*,2004,22(3):86-289.
- [10] 张 梅,陈家祺,刘祖国.干眼症检查的进展[J].*眼科研究*,2001,19(2):184-187.
- [11] 曲洪强,高子清,洪 晶.小牛血去蛋白提取物眼用凝胶及玻璃酸钠滴眼液治疗相关干眼症应用[J].*中国实用眼科杂志*,2013,31(6):692-696.
- [12] LIU Z, SUN X, CHENET W, et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the asia dry eye society[J]. *The Ocular Surface*,2017,15(1): 65-76.
- [13] 中华医学会眼科学分会角膜病学组.干眼临床诊疗规范专家共识[R].*中华眼科杂志*,2013,49(1):73-75.
- [14] 梅 欢,金龙山,金 花,等.IL-17 在干眼发病中的作用及相关机制的研究进展[J].*中国社区医师*,2017,33(28):7-8,11.
- [15] 李 森,张 林.大鼠泪液缺乏型干眼症眼表组织中 IL-6 和 TNF- α 的表达[J].*国际眼科杂志*,2010,7(10):1281-1283.
- [16] PFLUGFELDER S C, JONES D, JI Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with sjogrens syndrome keratoconjunctivitis sicca[J]. *Current Eye Research*, 1999,19: 201-211.
- [17] GOTTRAND G, COURAU T, THOMAS VASLIN V, et al. Regulatory T-cell development and function are impaired in mice lacking membrane expression of full length intercellular adhesion molecule-1[J]. *Immunology*, 2015, 146(4): 657-670.
- [18] 陈 鑫.ICAM-1 在年龄相关性白内障患者晶状体上皮细胞中的表达及意义[J].*中华全科医学*,2015,13(12):1950-1951.
- [19] ZHANG X, DE PAIVA C S, PFLUGFELDER S C. Desiccating stress promotion of Th-17 differentiation by ocular surface tissues through a dendritic cell-mediated pathway[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*,2010,51(6): 3083-3091.
- [20] BERINGER A, NOACK M, MIOSECC P. Commentary: IL-17 Chronic inflammation: from discovery to targeting[J]. *Frontiers in Pharmacology*,2016,22(3): 230-241.
- [21] CHEN Y, CHAUHAN S, MARMALIDOU A, et al. Interleukine-23, but not interleukine-2, promotes the generation of memory Th17 Cells in dry eye disease[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*,2016,57(12): 337.
- [22] 李 娜,方雨葳,彭 华.彭华教授诊治白涩症的经验[J].*国医论坛*,2016,31(3):27-28.
- [23] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:329.
- [24] 彭清华,姚小磊,吴权龙,等.密蒙花提取物对去势雄兔干眼症的预防作用[J].*中华眼科杂志*,2008,44(11):1011-1019.
- [25] MOYAD M A. Complementary therapies for reducing the risk of osteoporosis in patients receiving luteinizing hormone releasing hormone treatment/orchiec-tomy for prostate cancer[J]. *Uroloiry*, 2002,59(4): 34-40.
- [26] NIFLI A P, BOSSON-KOUAME A, PAPADOPOULOU N, et al. Monomeric and oligomeric flavanols are agonist of membrane receptors[J]. *Experimental Cell Research*, 2005,309(2): 329-339.

(本文编辑 苏 维)