

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.014
文章编号: 1005-8982 (2020) 04-0076-06

秋水仙碱抗炎、抗纤维化及抗肿瘤的研究进展

韦秋琴, 张祖隆

(贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004)

摘要: 秋水仙碱是研究最早的一种生物碱, 具有广泛的生物学作用, 在临床应用已有 200 多年历史, 具有抗炎、抗纤维化及抗肿瘤等作用, 此外临床上还用于治疗白塞病、家族性地中海热等疾病。该文通过相关文献复习, 对秋水仙碱的作用机制及其在不同疾病中的疗效作一综述。

关键词: 秋水仙碱; 抗炎; 抗纤维化; 抗肿瘤; 白塞病

中图分类号: R969.4

文献标识码: A

Research progress of colchicine in anti-inflammatory, anti-fibrosis and anti-cancer

Qiu-qin Wei, Zu-long Zhang

(Guizhou Medical University, Guizhou Guiyang 550004)

Abstract: Colchicine is one of the earliest alkaloids studied and has a wide range of biological effects. It has been used in clinical practice for more than 200 years. It has anti-inflammatory, anti-fibrosis, anti-tumor and other functions. In addition, it is also used in clinical treatment of Behcet's disease, familial Mediterranean fever and other diseases. In this paper, the mechanism of colchicine action and its therapeutic effect in different diseases were reviewed by reviewing relevant literatures.

Keywords: colchicine; anti-inflammatory; anti-fibrosis; anti-cancer; Behcet syndrome

秋水仙碱是从秋水仙属植物秋水仙中提取得到的一种生物碱, 其最主要作用机制是破坏微管蛋白, 阻止有丝分裂的进程。该药最初主要用于痛风的治疗, 后发现在家族性地中海热的治疗中也有明确疗效。有研究发现秋水仙碱在抗肿瘤中发挥重要作用, 在抗肾纤维化、肝纤维化及肺纤维化中亦有不同的疗效^[1-4]。此外, 秋水仙碱可减少瘢痕、促进溃疡愈合及抑制成纤维细胞增殖等, 在皮肤系统疾病治疗中亦广泛应用^[5-6]。

1 作用机制

1.1 抗炎机制

正常情况下, 人体中含有较高水平的尿酸, 当局

部细胞受到损伤或发生死亡时, 随着核酸分子的释放和嘌呤代谢的加强, 体内局部尿酸水平升高并达到饱和状态, 最终导致尿酸单钠 (monosodium urate, MSU) 晶体的析出, MSU 晶体沉积是痛风性关节炎 (gouty arthritis, GA) 发病的中心环节。当中性粒细胞吞噬 MSU 后诱导溶酶体释放一种糖肽晶体衍生的趋化因子, 该因子可显著放大中性粒细胞细胞募集作用^[7]。而秋水仙碱通过抑制关节部位的中性粒细胞聚集, 使粒细胞吞噬 MSU 的作用减弱, 局部中性粒细胞破坏引起的炎症反应就减轻, 达到迅速抗炎的作用。有研究认为秋水仙碱通过改变中性粒细胞 L- 选择素的表达和内皮细胞 E- 选择素的分布, 从而抑制趋化剂白

收稿日期: 2019-08-28

[通信作者] 张祖隆, E-mail: zzzl8211@sina.com; Tel: 13985015765

三烯 B4 的释放,以及改变中性粒细胞变形能力最终抑制中性粒细胞黏附、渗出和募集^[8]。此外,秋水仙碱亦能通过减少钙离子进入中性粒细胞内而减少氧化应激从而抑制中性粒细胞产生超氧化物^[9]。张燕子等^[10]研究发现 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体通过补体激活等多种途径参与痛风性肾病的发生、发展,有可能对高尿酸血症所致肾损害的早期诊断以及痛风性肾病的早期防治提供新的理论依据和治疗靶点。而 NUKI 等^[11]认为在晶体相关性关节病研究中对晶体诱导的炎症的病理生理进行了总结,秋水仙碱的作用机制主要是抑制中性粒细胞趋化、黏附以及超氧化的产生,其次是抑制炎症小体和白细胞介素 1 β 的加工和释放。

1.2 抗纤维化机制

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 家族是由多种细胞分泌的一类多肽生长因子,与细胞的增殖分化、胚胎发育及胞外基质形成等密切相关,在各个器官的纤维化疾病中均起着举足轻重的作用。TGF- β 有 6 种异构体,在哺乳类动物体内主要有 3 个亚型:TGF- β_1 、TGF- β_2 和 TGF- β_3 , 分别位于不同的染色体上,其中 TGF- β_1 在细胞系中比例最高、活性最强、功能最多且分布最广泛,起主要的生物学作用。张艳芝等^[12]研究发现,炎症因子 TGF- β_1 体外诱导肾脏成纤维细胞活化过程中自噬活性降低,进而可能促进肾间质纤维化的发生和发展。有研究表明在腹膜纤维化模型中,秋水仙碱可以抑制 TGF- β_1 活性,与对照组相比,显著改善了腹膜厚度和新生血管形成^[13]。在大鼠肺动脉高压模型中,秋水仙碱通过增加炎症细胞因子(肿瘤坏死因子 α 和核因子 κB) 的凋亡和降低蛋白表达,抑制平滑肌细胞的增殖,改善肺动脉高压^[14]。同时秋水仙碱与阿托伐他汀对内皮细胞具有协同保护作用,可降低 C 反应蛋白和脂蛋白相关磷脂酶 A2,并增加大鼠体内的一氧化氮生成^[15]。国外有学者进行了一项临床试验,发现长期口服秋水仙碱治疗的肝硬化患者血清中 III 型前胶原氨基端肽水平降低,这可能是通过抑制胶原蛋白分泌而发挥作用^[16]。总之,以上体内外的相关研究表明,秋水仙碱通过抑制 TGF- β_1 活性,从而阻止胞外基质的过表达。同时它还能够抑制胶原 mRNA 表达及蛋白合成分泌,从而减少胶原的产生和沉积。此外,还

能抑制成纤维细胞增生等,起到抗纤维化的作用。

1.3 抗肿瘤机制

微管是细胞骨架的关键组成部分,由 α 、 β 2 种类型的微管蛋白亚基形成的微管蛋白二聚体。微管参与各种细胞过程,包括维持细胞形状、细胞内运输、细胞因子和趋化因子分泌、细胞迁移及调节离子通道和细胞分裂。秋水仙碱最主要的作用机制是结合微管蛋白,阻断微管的组合与聚合,阻断中期有丝分裂。在低浓度时秋水仙碱抑制微管生长,在高浓度时促进微管解聚。肿瘤的生长依赖于血管的形成,当血管生成受到抑制时,肿瘤大小受到限制。ATTA 等^[17]发现秋水仙碱可以抑制血管内膜增生和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,该研究将成年犬分为 3 组,分别行右侧髂股动脉球囊血管成形术,实验组在血管成形术前 2 天开始分别服用秋水仙碱 0.1 mg/(kg·d) 和 0.5 mg/(kg·d),共 14 d,结果发现对照组手术侧与未手术侧髂股动脉相比,其内膜、中膜及内膜/中膜比值分别增加了 446%、111% 和 267%,而服用低剂量秋水仙碱组和服用高剂量秋水仙碱组导致内膜/中膜比值分别降低 32% 和 58%。此外,对照组中性粒细胞中 VEGF 的表达上调了 40%,服用低剂量和高剂量秋水仙碱组血管成形术后 2 周与术前表达的比较分别下调了 12% 和 55%。

2 临床应用

2.1 炎症疾病的治疗

晶体性关节炎又称为痛风性关节炎,是一种尿酸代谢异常导致的炎症关节病,常伴有高尿酸血症,四肢关节和/或软组织内可检测到 MSU 晶体沉积,是目前国内外最常见的关节炎之一,急性发作常表现为反复发作的关节红肿热痛,慢性期则主要表现为关节畸形和功能障碍。对于急性痛风的止痛治疗,2016 年欧洲抗风湿病联盟痛风治疗指南提出秋水仙碱、非甾体类抗炎药和糖皮质激素几乎是等效的,该指南提倡以小剂量秋水仙碱治疗^[18]。

有学者通过比较秋水仙碱与强的松在治疗格雷夫斯眼病炎症期的疗效,发现两者在炎症期有明显的作用,但前者未产生体重增加、水肿、胃部不适、多毛、虚弱、抑郁和血压变化等副作用^[19]。

2.2 抗肾纤维化

肾间质纤维化是指由多种原因引起的细胞外基质在肾间质内的过度沉积,是肾脏疾病进展到终末期肾病的最终共同通路和病理过程,其中血管内皮细胞向肌成纤维细胞的转化即上皮细胞间充质转化是导致肾纤维化发生的重要因素。目前,秋水仙碱在抗肾纤维化的作用逐步被发现。KIM 等^[2]通过单侧输尿管梗阻模型复制肾纤维化模型,实验组使用不同剂量秋水仙碱治疗,最终发现经秋水仙碱治疗后肾皮质和髓质区域的肾小管间质损伤和细胞凋亡可减轻,且在一定范围内,随着剂量增大疗效越显著。也有日本学者发现通过秋水仙碱预处理预防小鼠肾纤维化是有效的,主要是通过抑制肾成纤维细胞的迁移来拮抗纤维化^[20]。秋水仙碱还可以改善高血压所致的肾纤维化,GUAN 等^[21]通过 5/6 肾切除方式复制高血压慢性肾损伤模型大鼠,治疗组通过腹腔注射 30 g/(kg·d)秋水仙碱,给药 8 周后处死取大鼠原代系膜细胞进行细胞培养。该实验发现秋水仙碱对肾脏的保护作用可能是通过抑制 RhoA 信号和炎症细胞对肾组织的浸润来介导。尽管在单侧输尿管梗阻模型复制的肾纤维化模型中表明秋水仙碱有抗纤维化作用,但通过其他方式复制的肾纤维化模型治疗效果均有待进一步研究。

2.3 抗肝纤维化

肝纤维化大多是慢性肝病的长期炎症反应所致,其主要的病理学改变是假小叶的形成。秋水仙碱具有抗炎和破坏微管蛋白的作用,为其在抗纤维化治疗上提供了依据。MUNTONI 等^[3]发现秋水仙碱组Ⅲ型前胶原的血清 N 末端肽水平下降,纳入的 60 例患者包括经组织学证实的慢性肝硬化(58 例)、慢性活动性丙型肝炎(4 例)、慢性活动性乙型肝炎(2 例)和慢性持续性丙型肝炎(6 例),随机分配为秋水仙碱组(1 mg/d)或对照组(标准治疗),并进行为期 4.4 年的随访。研究结束时秋水仙素组的存活率为 94.6%,对照组为 78.4%,且秋水仙碱组患者血清Ⅲ型前胶原水平的 N-末端肽从 34 ng/ml 下降到 18.3 ng/ml,假胆碱酯酶水平从 4.900 μm/ml 上升到 5.610 μm/ml,而对照组则没有显著变化。

2.4 抗肺纤维

特发性肺纤维化是一种慢性、进行性、纤维化性间质性肺疾病,病变局限在肺部,诊断后的中位生存

期为 3 ~ 5 年,皮质类固醇与免疫抑制剂联合应用是推荐的治疗方法,但疗效较差且副作用比较大^[22]。有研究在临床研究发现秋水仙碱联合皮质类固醇是治疗特发性肺纤维化早期阶段安全廉价的治疗方案,在改善呼吸困难方面较单用激素和激素联合环磷酰胺明显,且副作用较小^[4]。曾玉兰等^[23]通过观察大蒜素对肺纤维化大鼠肺组织 α -平滑肌肌动蛋白及 TGF- β_1 表达的研究中发现,在博来霉素复制的大鼠模型中采用大蒜素灌胃及秋水仙碱灌胃,均可使肺组织内 α -平滑肌肌动蛋白及 TGF- β_1 的表达较模型组明显降低。国外有学者在研究秋水仙碱治疗石棉沉着症和特发性肺纤维化的机制发现,使用秋水仙碱治疗的患者呼吸困难指数下降、复查胸部 CT 有改善,虽然肺泡灌洗液的细胞因子、纤连蛋白或羟脯氨酸在统计学上没有显著差异,但 10 例患者中有 8 例肺泡灌洗液中羟脯氨酸下降,表明秋水仙碱具有轻微的抗纤维化作用,其机制可能是抑制胶原形成^[24]。

2.5 抗其他器官组织纤维化

秋水仙碱在其他组织器官同样有着抗纤维化作用。国外有研究使用 0.005 mg/ml 秋水仙碱浸泡棉垫(5 mm × 5 mm)贴于椎板切除部位 10 min 后取出,假手术组仅进行盐水冲洗,对照组未使用药物或冲洗,结果发现治疗组硬膜外纤维化明显低于对照组和假手术组^[25]。特发性腹膜后纤维化是一种罕见的疾病,VEGA 等^[26]曾报道秋水仙碱联合低诱导剂量类固醇治疗特发性腹膜后纤维化的缓解率与单用或联合免疫抑制药物治疗方案相似。有研究发现秋水仙碱可以调节心衰兔离子通道基因表达,磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/一氧化氮合成酶信号通路逆转心房重构,抑制心房颤动^[27]。此外,DAGA 等^[28]将 30 例临床诊断为Ⅱ级口腔黏膜下纤维化的患者随机分为两组,A 组患者给予秋水仙碱片 0.5 mg/次,2 次/d,每周予透明质酸酶 1 500 IU,0.5 ml 盐酸利多卡因,共 12 周;B 组患者接受秋水仙碱片治疗,秋水仙碱片 0.5 mg/次,2 次/d,每周 10 mg/ml 曲安奈德,共 12 周;每隔 3 周、6 周、3 个月和 6 个月进行 1 次疗效评估,最终两组的口腔开口均有改善,A 组最大增加约 8 mm,B 组 6 个月随访时最大增加约 5 mm。

2.6 肿瘤疾病的治疗

秋水仙碱是一种广为人知的高效微管靶向药物,但其对正常细胞的毒性限制了在癌症的治疗价值。

BHATTACHARYA 等^[29]在对秋水仙碱联合自噬抑制剂在癌症治疗中的潜在应用的实验中发现,自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤通过将衰老转变为凋亡性死亡,诱导秋水仙碱对A549细胞的细胞毒性,这种结合降低了对正常肺成纤维细胞的细胞毒性。在没有秋水仙碱的情况下,A549肿瘤生物细胞的长度为 $(72.00 \pm 8.49) \mu\text{m}$,而在有2.5和50 nm秋水仙碱的情况下,肿瘤生物细胞的长度分别为 (55.13 ± 5.94) 和 $(23.00 \pm 3.79) \mu\text{m}$,这表明了秋水仙碱具有抗肿瘤活性。有新型抗肿瘤秋水仙碱类似物CH-35对乳腺癌细胞过度表达微管 β III同种型的影响发现,在活体内,CH-35的毒性与紫杉醇相当,尽管 β III过度表达的细胞发展成快速生长的肿瘤,但CH-35对这种肿瘤的抑制作用比紫杉醇强^[30]。秋水仙碱还以剂量依赖的方式抑制下咽癌细胞的迁移、侵袭和黏附^[1],秋水仙碱治疗后,基质金属蛋白酶-9和尿激酶型纤溶酶原激活剂的mRNA表达和活性降低。有肠道肿瘤相关研究发现秋水仙碱对HT-29结肠癌细胞株的生长有显著的抑制作用,并通过线粒体途径诱导细胞凋亡,线粒体途径受p38信号通路的调节^[31]。

2.7 其他疾病的治疗

2.7.1 白塞病 白塞病是一种以血管炎为病理基础的慢性、复发性及多系统受累的全身性疾病,可累及多个器官和系统,主要临床表现为复发性口腔溃疡、生殖器溃疡和葡萄膜炎。有研究发现,白塞病患者的血清白细胞介素-10水平低于正常对照组^[32]。尹涛等^[33]发现秋水仙碱治疗白塞病患者的外阴溃疡、结节性红斑及关节症状疗效确切,不良反应轻微,可作为该类患者临床一线用药。

2.7.2 家族性地中海热 家族性地中海热(familial mediterranean fever, FMF)是一种病因不明的自发的常染色体隐性遗传疾病,以反复发热和腹膜炎为特征,较少病例表现为胸膜炎、关节炎、皮肤病变和心包炎。目前,秋水仙碱是唯一用于治疗FMF的药物,同时能预防肾脏淀粉样变的进展,该病一旦确诊,患儿需终生服药。国外对153例规律服用秋水仙碱治疗FMF的患儿进行长达4年的随访,发现所有患者的血细胞计数和肾功能检查均正常,仅有少数(11例)出现腹泻、转氨酶轻度升高^[34]。欧洲抗风湿联盟对FMF的管理提出,该病应由有经验的医生诊断并初步治疗,

且一旦进行临床诊断,应立即开始使用秋水仙碱治疗,期间应定期监测肝功能及肾功能,并根据情况减少用量^[35]。

2.7.3 皮肤系统 皮肤系统疾病种类多样,表现各异。其中外阴-阴道-牙龈综合征是一种新型的多发性黏膜糜烂性扁平苔藓,表现为外阴炎、阴道炎和牙龈炎三联综合征,部分患者终末期出现外阴结构破坏、阴道狭窄和口腔黏膜纤维化。杨敏等^[36]在一项临床研究发现与其他免疫抑制剂相比,羟氯喹和秋水仙碱的不良反应相对较小,与糖皮质激素联合治疗可提高疗效并减少激素用量。也有研究发现秋水仙碱在抑制翼状胥肉成纤维细胞增殖有一定的疗效^[5]。张丽等^[37]研究发现秋水仙碱联合窄谱中波紫外线治疗掌跖脓疱病疗效好,可减少血清中肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-8的水平。

2.7.4 瘢痕组织 瘢痕疙瘩的产生主要是皮肤组织损伤后,结缔组织的过度增生和透明变性反应超过机体代偿能力而引起的皮肤良性肿瘤,占有主导地位的是成纤维细胞及其产生的胶原纤维。国内有学者曾运用髓核切除术联合秋水仙碱治疗瘢痕疙瘩,发现联合方案疗效单纯使用髓核切除术较明显提高^[6]。也有研究者发现秋水仙碱可促进人瘢痕疙瘩成纤维细胞内基质金属蛋白酶-1和基质金属蛋白酶-9表达,达到抗纤维化、抑制瘢痕疙瘩形成的目的^[38]。

3 总结

秋水仙碱主要通过下调多种炎症途径而发挥生物学效应,具有明显的抗炎作用,治疗急性痛风效果显著。此外还可以抗纤维化、抗肿瘤、治疗白塞病、FMF及皮肤系统等疾病。虽然该药物的治疗窗口很窄,胃肠道症状等副作用较大,但小剂量应用可明显减少药物的副作用,因此有较大的潜在应用价值。秋水仙碱作为一种古老的抗炎药物,价格低廉、作用广泛,但对各种疾病的治疗机制中还需要进一步阐明,这就迫切需从动物实验出发,逐步过渡到临床实验,不断探索其在疾病中的治疗价值。

参考文献:

- [1] CHO J H, JOO Y H, SHIN E Y, et al. Anticancer effects of colchicine on hypopharyngeal cancer[J]. Anticancer Research, 2017, 37(11): 6269-6280.

- [2] KIM S, JUNG E S, LEE J, et al. Effects of colchicine on renal fibrosis and apoptosis in obstructed kidneys[J]. *Korean Journal of Internal Medicine*, 2017, 33(3): 568-576.
- [3] MUNTONI S, ROJKIND M, MUNTONI S. Colchicine reduces procollagen III and increases pseudocholinesterase in chronic liver disease[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2010, 16(23): 2889-2894.
- [4] FIORUCCI E, LUCANTONI G, PAONE G, et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens[J]. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 2008, 12(2): 105-111.
- [5] 彭细峰, 姜文浩, 邓江涛, 等. 秋水仙碱对抑制翼状胬肉成纤维细胞增殖的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(32): 41-44.
- [6] 杨易, 郑慕雄. 髓核切除术联合秋水仙碱治疗瘢痕疙瘩 28 例临床研究 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2017, 24(6): 403-404.
- [7] PAULDING P. Polymorphonuclear leukocyte motility in vitro: IV. Colchicine inhibition of chemotactic activity formation after phagocytosis of urate crystals[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 13(1): 1-9.
- [8] PASCHKE S, WEIDNER A F, PAUST T, et al. Technical advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2013, 94(5): 1091-1096.
- [9] KORKMAZ S, ERTURAN I, NAZIROĞLU M, et al. Colchicine modulates oxidative stress in serum and neutrophil of patients with Behçet disease through regulation of Ca^{2+} release and antioxidant system[J]. *Journal of Membrane Biology*, 2011, 244(3): 113-120.
- [10] 张燕子, 隋晓露, 许云鹏, 等. NLRP3 炎症小体信号通路对痛风性肾病的影响 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(5): 387-388.
- [11] NUKI G. Colchicine: Its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation[J]. *Current Rheumatology Reports*, 2008, 10(3): 218-227.
- [12] 张艳芝, 金李, 郝亚宁. 转化生长因子 $\beta 1$ 体外诱导肾脏成纤维细胞活化中自噬的变化 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(11): 843-848.
- [13] BOZKURT D, BICAK S, SIPAHI S, et al. The effects of colchicine on the progression and regression of encapsulating peritoneal sclerosis[J]. *Peritoneal Dialysis International Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 2008, 28(6): S53-S57.
- [14] LEE F Y, LU H I, ZHEN Y Y, et al. Benefit of combined therapy with nicorandil and colchicine in preventing monocrotaline-induced rat pulmonary arterial hypertension[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 50(3-4): 372-384.
- [15] HUANG C, CEN C, WANG C X, et al. Synergistic effects of colchicine combined with atorvastatin in rats with hyperlipidemia[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2014, 13(1): 67-73.
- [16] NIKOLAIDIS N, KOUNTOURAS J, GIOULEME O, et al. Colchicine treatment of liver fibrosis[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2006, 53(68): 281-285.
- [17] ATTA H M, EL-REHANY M A, RAHEIM S R A, et al. Colchicine inhibits intimal hyperplasia and leukocyte VEGF expression in dogs[J]. *Journal of Surgical Research*, 2008, 146(2): 184-189.
- [18] RICHETTE P, DOHERTY M, PASCUAL E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76(1): 29-42.
- [19] STAMATO F J, MACIEL R M, MANSO P G, et al. Colchicine in the treatment of the inflammatory phase of graves ophthalmopathy: a prospective and randomized trial with prednisone[J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2006, 69(6): 811-816.
- [20] ITANO S, SATOH M, KADOYA H, et al. Colchicine attenuates renal fibrosis in a murine unilateral ureteral obstruction model[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 15(6): 4169-4175.
- [21] GUAN T, GAO B, CHEN G, et al. Colchicine attenuates renal injury in a model of hypertensive chronic kidney disease[J]. *AJP: Renal Physiology*, 2013, 305(10): F1466-F1476.
- [22] GLASSBERG M K. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis, evidence-based guidelines, and recent developments in the treatment landscape[J]. *the American Journal of Managed Care*, 2019, 25(11): S195-S203.
- [23] 曾玉兰, 冷凡. 大蒜素对肺纤维化大鼠肺组织 α -SMA 和 TGF- $\beta 1$ 表达的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(15): 1814-1818.
- [24] ADDRIZZO-HARRIS D J, HARKIN T J, TCHOU-WONG K M, et al. Mechanisms of colchicine effect in the treatment of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lung*, 2002, 180(2): 61-72.
- [25] OZDEMIR O, CALISANELLER T, SONMEZ E, et al. Topical use of colchicine to prevent spinal epidural fibrosis in rats[J]. *Neurological Research*, 2010, 32(10): 1117-1120.
- [26] VEGA J, GOECKE H, TAPIA H, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with colchicine and steroids: a case series[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2009, 53(4): 628-637.
- [27] RAHUL S, SHIH-LIN C, ERIC C, et al. Colchicine suppresses atrial fibrillation in failing heart[J]. *International Journal of Cardiology*, 2014, 176(3): 651-660.
- [28] DAGA D, SINGH R K, PAL U S, et al. Efficacy of oral colchicine with intralesional hyaluronidase or triamcinolone acetonide in the Grade II oral submucous fibrosis[J]. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 2017, 8(1): 50-54.
- [29] BHATTACHARYA S, DAS A, DATTA S, et al. Colchicine induces autophagy and senescence in lung cancer cells at clinically admissible concentration: potential use of colchicine in combination with autophagy inhibitor in cancer therapy[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(8): 10653-10664.
- [30] YEH L C, BANERJEE A, PRASAD V, et al. Effect of CH-35, a novel anti-tumor colchicine analogue, on breast cancer cells overexpressing the βIII isotype of tubulin[J]. *Investigational New*

- Drugs, 2016, 34(1): 129-137.
- [31] HUANG Z, XU Y, PENG W. Colchicine induces apoptosis in HT-29 human colon cancer cells via the AKT and c-Jun N-terminal kinase signaling pathways[J]. Molecular Medicine Reports, 2015, 12(4): 5939-5944.
- [32] TALAAT R M, ASHOUR M E, BASSYOUNI I H, et al. Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behcet's disease[J]. Immunobiology, 2014, 219(8): 573-582.
- [33] 尹涛, 张玉芳, 周琳, 等. 秋水仙碱治疗白塞病 25 例疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(34): 83-84.
- [34] PADEH S, GERSTEIN M, BERKUN Y. Colchicine is a safe drug in children with familial mediterranean fever[J]. The Journal of pediatrics, 2012, 161(6): 1142-1146.
- [35] OZEN S, DEMIRKAYA E, ERER B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever: table 1[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016, 75(4): 644-651.
- [36] 杨敏, 刘琬, 于洁, 等. 外阴 - 阴道 - 牙龈综合征临床研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(5): 351-354.
- [37] 张丽, 陈启红, 丁小珍, 等. 秋水仙碱联合窄谱中波紫外线治疗掌跖脓疱病的临床研究 [J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(4): 82-86.
- [38] 杜航航, 张恒术. 秋水仙碱对人瘢痕疙瘩成纤维细胞 MMP-1、MMP-2 及 MMP-9 表达的影响 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2018, 30(1): 48-54.

(李科 编辑)

本文引用格式: 韦秋琴, 张祖隆. 秋水仙碱抗炎、抗纤维化及抗肿瘤的研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(4): 76-81.