

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.09.047

## HCN2 阳离子通道:缓解疼痛的新靶点

杨路加<sup>1</sup> 张树卓<sup>2</sup> 王显望<sup>1</sup> 王沛齐<sup>1</sup> 张宏<sup>1△</sup>

(1 中国人民解放军总医院麻醉科 北京 100853; 2 军事医学科学院药理毒理实验室 北京 100850)

**摘要:**疼痛长期困扰人类健康,其发病机制纷繁复杂,究竟谁在其中扮演了重要的作用是目前亟待解决的重大问题。随着对疼痛研究的不断深入,超极化激活的环核苷酸门控通道逐渐引起广泛关注。在炎性痛和神经病理性痛过程中,它都扮演了至关重要的作用,其数目改变和开放频率增加都参与介导了疼痛部位的异常放电,成为诱发疼痛的开关。在给与阻断剂或敲除通道 2 亚型后,能明显缓解炎性痛和神经病理性痛的不良反应,成为可以缓解疼痛发生的新靶点。超极化激活的环核苷酸门控通道在机体分布广泛,参与多种重要生理功能的调节,但目前还没有针对该门控通道某种亚型的特异性阻断剂。在今后,也许超极化激活的环核苷酸门控通道会成为临床治疗疼痛的新靶点,该通道的特异性药物也将为广大患者带来新的福音。

**关键词:**超极化激活的环核苷酸门控通道;炎性痛;神经病理性痛;ZD7288

**中图分类号:**R441.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)09-1781-04

## Role of the HCN2 Channel: A Key Target to Ameliorate the Pain

YANG Lu-jia<sup>1</sup>, ZHANG Shu-zhuo<sup>2</sup>, WANG Xian-wang<sup>1</sup>, WANG Pei-qi<sup>1</sup>, ZHANG Hong<sup>1△</sup>

(1 Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China; 2 Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing, 100850, China)

**ABSTRACT:** All kinds of pain bother us. However, the underlying mechanisms remain unclear. There seem like many elements involve in the happening of the pain and it is very important to explore who trigger the procedure. With the in-depth of research, hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-modulated ion channel (HCN) gradually emerges. In inflammatory pain and neuropathic pain, HCN channel plays a crucial role in modulating abnormal discharges, which mediate the conduction of pain. By using HCN block-out mice and antagonist ZD7288, inflammatory pain and neuropathic pain all partial relieved in some degrees. Base on previous researches, HCN channel will possibly become a novel target to ameliorate the pain. Since now, there is still no specific antagonist. However, in the future, high selective medicine may offer benefit to those patients who suffer from pain.

**Key words:** Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-modulated ion channel; Inflammatory pain; Neuropathic pain; ZD7288

**Chinese Library Classification (CLC):** R441.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2015)09-1781-04

### 前言

疼痛是一种长期伴随并困扰人类的不良感受,通常由于身体受到损伤、病患或不良外界刺激引起。一方面疼痛可以让人们规避伤害保护自身,但另一方面长期的疼痛则会严重影响人的正常生活,还会带来焦虑、抑郁等不良情绪,严重的甚至会导致自杀。随着对疼痛研究的深入,诸多介导痛觉的递质和信号通路被人们揭示。最近,一系列研究表明<sup>[1-3]</sup>,超极化激活的环核苷酸门控通道(Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-modulated ion channel, HCN)参与了炎性痛和神经病理性痛的发生,扮演了至关重要的作用,成为介导这两种疼痛的共同通路。从伤害性感受神经元上敲除 HCN2 亚型或应用 HCN 通道阻断剂 ZD7288,可以不同程度缓解炎性痛和神经病理性痛。在未来,也许 HCN2 通道会成为治疗疼痛的新靶点,而其特异性阻断剂有助于临床上开发出更为有效的镇痛药物。

### 1 疼痛的分类和电生理机制

#### 1.1 疼痛的分类

按产生原因,疼痛可以分为三类:一、急性伤害性疼痛:主要为伤害性刺激作用于痛觉敏感的神经末梢,它对机体具有一定的保护作用,让人们规避伤害性刺激、减少组织或器官损伤;二、炎性痛:损伤后组织周围浸润的免疫细胞释放一系列炎性因子作用于伤害性感受器,造成痛觉过敏。即使伤害性刺激去除,由于炎性介质的作用,疼痛还将持续一段时间。在组织愈合后,炎性痛也会随之消失<sup>[4]</sup>。如果是慢性炎症,比如关节炎,这种炎症产生的痛觉敏化会迫使机体限制损伤部位的活动;三、神经病理性痛:主要是由于神经损伤或其它疾病引起的神经功能障碍,比如糖尿病。与炎性痛相似,神经病理性痛也是持续的痛觉敏化,但它以自发性疼痛和异常性疼痛为特征,持续时间长并且常常对镇痛药物无效<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 疼痛的电生理机制

疼痛的产生机制纷繁复杂,其中神经元异常放电是诱发和传导疼痛的主要机制之一。正常情况下,疼痛感受器可以对很多潜在的伤害性刺激产生反应,如热、冷、机械刺激、化学刺激等等。当伤害性感受器感受到这些刺激,便会使神经末梢上的

作者简介:杨路加(1985-),男,博士研究生,主要研究方向:围术期神经保护、疼痛机制,电话:010-66938152, E-mail: salvator@sohu.com  
△通讯作者:张宏,主任医师,教授,电话:010-66938152, E-mail: 301mz@163.com

(收稿日期:2014-08-18 接受日期:2014-09-13)

离子通道开放进而产生除极化反应,形成动作电位并引起相应的行为反射<sup>[9]</sup>。在神经病理性痛发生时,损伤部位神经出芽或异常放电增加,轻微刺激或自发性产生一系列痛觉过敏现象。研究表明,疼痛反应的严重程度和神经末梢的持续放电相关,越强烈的疼痛刺激,神经末梢放电的频率越高<sup>[9]</sup>。目前,越来越多的研究提示 HCN 通道在疼痛中扮演了重要角色<sup>[5-7]</sup>。HCN 通道并不直接被伤害性刺激激活,但它们可以调节神经末梢的放电频率,介导疼痛信号的传递<sup>[9]</sup>。

## 2 HCN 通道与 Ih 电流

### 2.1 HCN 通道

HCN 通道属于电压门控钾通道超家族,共有 4 个亚型,包括 HCN1、HCN2、HCN3 和 HCN4 四个家族成员<sup>[9]</sup>。每个亚型由 6 个跨膜结构域(S1-S6)和 1 个  $\alpha$  螺旋单孔环构成。S6 与 C-末端之间有一个环核苷酸结合域(CNBD),形成了“环磷酸腺苷(cAMP)敏感的结构域”,它可以通过与 cAMP 结合来调节 HCN 通道的激活<sup>[10,11]</sup>。

在 HCN 通道四个亚型中,HCN2 和 HCN4 对 cAMP 敏感,HCN1 和 HCN3 则不受 cAMP 调节<sup>[12]</sup>。HCN 通道的另一个特点是激活时间不同,HCN1 最快被激活,HCN2 和 HCN3 居中,HCN4 最慢<sup>[13]</sup>。HCN1、HCN2 和少量的 HCN3、HCN4 在神经元上都有广泛分布,它们对于神经元突触完整性、神经元兴奋性和维持静息膜电位都有至关重要的作用。

### 2.2 HCN 通道与 Ih 电流

HCN 通道在膜超极化到 -60 mV~-90 mV 可以产生一种内向的 Ih 电流(在心脏称为 If)<sup>[14]</sup>。在心脏节律细胞中,If 电流可以抑制细胞过度超级,激活后将动作电位抬高到下一个冲动刺激的阈值,从而保证了正常的动作电位节律。Ih 电流的重要特点之一是它可以被胞内的 cAMP 激活<sup>[9]</sup>,从而产生更大的 Ih 内向电流,加快动作电位从超极化向阈电位转化,增加动作电位节律。减少 cAMP 则可以产生相反作用。

许多躯体感觉神经元都表达 Ih 电流,其中较大的神经元激活速度快(快 Ih 电流)但对 cAMP 不敏感,较小的神经元激活速度较慢(慢 Ih 电流)对 cAMP 更敏感,同时更多的参与对痛觉的调节。大神经元中的 Ih 电流主要由 HCN1 通道介导,因为在 HCN1 敲除的模型中,快 Ih 电流也随之消失<sup>[5]</sup>。在小神经元上,cAMP 敏感的 Ih 电流在 HCN2 被敲除后也随之消失<sup>[2]</sup>。

## 3 HCN2 通道与疼痛

一系列实验表明 HCN2 通道在疼痛中扮演了更为重要的作用。离体实验证实了在伤害性刺激作用时,HCN2 通道在 cAMP 的激活下开放,产生内向电流,同时放电频率加快<sup>[15]</sup>。一些炎症介质,如前列腺素 E2(PGE2)可以通过上调 cAMP 进而增加神经元放电频率,而敲除 HCN2 后,这一现象也被逆转。这些结果提出两种可能的假设,第一,任何可以增强 cAMP 的伤害性刺激都可以通过 HCN2 通道产生电流传递痛觉感受。第二,一些解热镇痛类药物,可能是通过减少内在 cAMP 进而降低 HCN2 通道电流频率从而发挥镇痛作用<sup>[16]</sup>。

### 3.1 HCN2 通道和炎性痛的在体实验研究

组织损伤后炎性介质在损伤部位持续存在,参与介导了痛

觉感受的产生。HCN1 主要表达在大神经元,分布在非疼痛感受性 A $\beta$  纤维上,这说明也许敲除 HCN1 不会影响机体对于伤害性刺激的反应,因为传递疼痛感受的小神经元主要在 A $\delta$  纤维和 C 纤维上。与这个假设相符,实验发现敲除 HCN1,给小鼠足底注射 PGE2 造成炎性痛后,都没有抑制机械痛和热敏的下降<sup>[15]</sup>。

HCN2 应该在炎性痛中发挥更重要的作用,但由于 HCN2 敲除小鼠会造成其它严重不良反应,比如共济失调、癫痫等<sup>[17,18]</sup>,所以 HCN2 敲除鼠并不适用于行为学检查。如果只将表达在电压门控性钠通道(Na1.8)上的 HCN2 通道敲除,则可以不影响动物的正常生理功能。而这些小鼠在足底注射 PGE2 后则表现出热辐射刺激耐受阈值的提高<sup>[19]</sup>。同时对于足底注射福尔马林模型也产生了一定的耐受,但是机械痛阈却没有明显改变。这些实验说明阻断 HCN2 通路可以缓解炎性刺激带来的慢性疼痛,同时还不影响对急性伤害性痛如机械刺激带来的应激反应。应用 HCN 通道非特异性阻断剂 ZD7288 在大鼠、小鼠炎性痛模型中,也得到了很好的镇痛效果<sup>[19,20]</sup>。但这些结果不能揭示哪一个或哪几个亚型的 HCN 通道参与其中,可能非特异性阻断也是镇痛的机制之一。但是两种干预方法都能有效说明 HCN 通道在疼痛中的关键作用。

### 3.2 HCN2 通道和神经病理性痛的在体实验研究

神经病理性痛的发病机制目前尚无定论,但起始因素可能缘于外周神经损伤<sup>[21]</sup>。神经纤维异位放电、外周神经元基因改变、脊髓连接改变、脊髓小胶质细胞改变等原因都可能参与了神经病理性痛的发生<sup>[22]</sup>。

神经损伤后,Ih 电流发放密度增加,表达 HCN 的轴突也在损伤处聚集<sup>[23]</sup>。通道非特异性阻断剂 ZD7288 可以显著抑制异位放电,但不影响动作电位的产生速度<sup>[24]</sup>。这表明 HCN 通道参与了神经损伤后的异常放电,而 ZD7288 可以逆转这一现象。

HCN1 和 HCN2 在神经病理性痛中的作用通过其它实验也得到了进一步证实。在神经损伤后,HCN1 敲除小鼠对机械痛和热辐射的反应均没有明显改变,但对冷刺激的阈值却下降了一半<sup>[5]</sup>,提示 HCN1 在冷刺激中可能发挥了重要作用。敲除 Na1.8 感觉神经元上 HCN2 的小鼠在神经病理性痛模型手术后,对于冷、热、机械刺激均没有明显改变<sup>[18]</sup>。这些研究表明 HCN2 在神经病理性痛中扮演了更为重要的开关角色,诱发了慢性病理性痛的产生。

但也有些研究持有不同观点。Na1.8 对感觉性神经元轴突的动作电位非常重要,Na1.8 的阻断剂或下调 Na1.8 也可以减弱神经病理性痛<sup>[25]</sup>。但这两种方法都是短时的,并且不能影响离子通道的数量。另一项有争议的研究表明,利用白喉毒素沉默表达 Na1.8 的神经元后,HCN2 也不能正常表达,神经病理性痛并没有减轻。但和 Na1.8 共表达的 HCN2 被特异性敲除后,神经病理性痛则有所减轻<sup>[26]</sup>。这一结果需要进一步证实和研究,但提示也许在胚胎期抑制 Na1.8 神经元表达,会让背根节神经元重塑,形成新的神经连接网络,继续介导痛觉的传递。在疾病诱发的神经病理性痛中,HCN 通道同样至关重要。在链脲霉素诱发的糖尿病中,结状神经节中的 HCN 通道表达明显改变。由于外周神经终末 cAMP 的变化,进而引起一系列外周神经功能和活性变化,可能是通过 HCN2 通道实现的<sup>[27]</sup>。除了

糖尿病,在应用抗肿瘤药奥沙利铂后,会引起外周神经对冷刺激更敏感,这一现象可以用一种已经上市的HCN阻断剂伊伐布雷定在不影响心脏节律的剂量下得到缓解<sup>[28]</sup>。

#### 4 HCN 通道是炎性痛和神经病理性痛的共同通路

虽然发病机理和表现不同,但炎性痛和神经病理性痛却有共同的传导通路。痛觉传入突触主要在脊髓背角,二级神经元换元交叉到对侧进而上升最终传递到丘脑的脊髓丘脑束。传入纤维也会在背外侧束分叉连接脊髓节段,形成痛觉敏化的解剖学基础。无论是炎性痛还是神经病理性痛,都可以通过增加内源性cAMP激活HCN2通道产生持续的内向电流,而任何损伤引起的异常放电增加都会给患者带来持续的疼痛感受和痛觉过敏。二级神经元的连接和传递可以增强不适感和痛觉,并且将痛觉传递到所支配的未损伤部位<sup>[29]</sup>。

神经损伤引起的兴奋性增加会导致神经病理性的改变,而阻断它的早期激活也许可以抑制继而发生的疼痛。PGE2对于炎性痛的作用已经是肯定的,越来越多的证据表明PGE2可能也触发了神经病理性痛的产生。在应用解热镇痛药对抗PGE2后,大鼠神经病理性痛也有所缓解<sup>[30]</sup>。在敲除PGE2下游靶标腺苷酸环化酶5后,神经病理性痛的发展也受到了抑制<sup>[31]</sup>。这说明可以通过AA/PGE2调节内在cAMP含量的通路也许都参与了HCN2介导的神经病理性痛。

解热镇痛药一直被认为对于神经病理性痛的治疗是无效的,但是基于上面的研究,也许这一观点需要再次被验证。最近有研究指出,在神经损伤18个月后,COX和PGE2的表达仍然较正常时候有升高,选择性或非选择性的COX抑制剂可以缓解神经病理性痛<sup>[32]</sup>。也有调查显示,很多患者会自己服用解热镇痛药来试图缓解慢性神经病理性痛。

阿片类药物可以发挥全身镇痛效果,同时对于神经病理性痛也有一定疗效<sup>[33]</sup>。这说明阿片类药物至少可以作用于外周初级感觉神经终末。其可能的机制是阿片类药物抑制了腺苷酸环化酶的激活进而影响了HCN2通道。

炎性痛和神经病理性痛的一个区别是,在敲除HCN2后,炎性痛模型对于热刺激阈值升高,但机械刺激变化不明显。但在神经病理性痛模型中,对热刺激和机械刺激的耐受程度都有提高。当然这两种模型的不同之处是炎性痛模型直接注射了炎性介质,这可能会影响PGE2对于机械感受的传导,所以导致变化不明显。而在神经性疼痛中,损伤部位离机械刺激部位较远。

炎性痛和神经病理性痛无论是发病机制还是表现上都有差别,特别是神经病理性痛仍是个未解之谜。在治疗上两者也并不相同,炎性痛可以通过解热镇痛消炎药或阿片类药物进行治疗,而神经病理性痛并没有很好的特效药,并且不同药物协同后副作用较多。但是HCN通道在炎性痛和神经病理性痛中的作用逐渐被人们揭示,也许在今后会出现针对这两种疼痛的HCN靶向镇痛药。

#### 5 展望

这篇综述主要回顾了HCN通道在炎性痛和神经病理性痛中的作用和其可能的机制。炎性痛可以随着损伤的愈合而逐步

好转,但病理性痛则更为顽固、迁延不愈。目前在临床上使用的HCN通道阻断剂类药物只有依伐布雷定,它可以作用于HCN4通道,减慢心脏节律,但这种药物也是非选择性的HCN通道阻断剂。HCN2通道与疼痛的关系更为紧密,但它与情绪、运动、睡眠等生理功能也息息相关。今后也许特异性更强的HCN2通道阻断剂会扮演更重要的作用,在不影响生理功能的前提下,成为新型治疗靶点,为人类摆脱炎性痛和神经病理性痛带来福音。

#### 参考文献(References)

- [1] Linley JE, Rose K, Ooi L, et al. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception [J]. *Pflügers Arch*, 2010, 459(5): 657-669
- [2] Chaplan S R, Guo H Q, Lee D H, et al. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(4): 1169-1178
- [3] Senkowski D, Hofle M, Engel A K. Crossmodal shaping of pain: a multisensory approach to nociception [J]. *Trends Cogn Sci*, 2014, 18(6): 319-327
- [4] Adrian E D, Zotterman Y. The impulses produced by sensory nerve-endings: Part II. The response of a Single End-Organ[J]. *J Physiol*, 1926, 61(2): 151-171
- [5] Dunlop J, Vasilyev D, Lu P, et al. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels and pain[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(15): 1767-1772
- [6] Lewis A S, Vaidya S P, Blaiss C A, et al. Deletion of the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel auxiliary subunit TRIP8b impairs hippocampal Ih localization and function and promotes antidepressant behavior in mice [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(20): 7424-7440
- [7] Lewis A S, Chetkovich D M. HCN channels in behavior and neurological disease: too hyper or not active enough?[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46(2): 357-367
- [8] Amir R, Kocsis J D, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(10): 2576-2585
- [9] Biel M, Wahl-Schott C, Michalak S, et al. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function [J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(3): 847-885
- [10] Kase D, Imoto K. The Role of HCN Channels on Membrane Excitability in the Nervous System [J]. *J Signal Transduct*, 2012, 2012: 619747
- [11] Herrmann S, Stieber J, Ludwig A. Pathophysiology of HCN channels [J]. *Pflügers Arch*, 2007, 454(4): 517-522
- [12] Biel M, Schneider A, Wahl C. Cardiac HCN channels: structure, function, and modulation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2002, 12(5): 206-212
- [13] Robinson R B, Siegelbaum S A. Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function [J]. *Annu Rev Physiol*, 2003, 65: 453-480
- [14] Brown H, DiFrancesco D. Voltage-clamp investigations of membrane currents underlying pace-maker activity in rabbit sino-atrial node[J]. *J Physiol*, 1980, 308: 331-351

- [15] Momin A, Cadiou H, Mason A, et al. Role of the hyperpolarization-activated current Ih in somatosensory neurons[J]. J Physiol, 2008, 586 (Pt 24): 5911-5929
- [16] Svoboda K R, Lupica C R. Opioid inhibition of hippocampal interneurons via modulation of potassium and hyperpolarization-activated cation (Ih) currents[J]. J Neurosci, 1998, 18(18): 7084-7098
- [17] Ludwig A, Budde T, Stieber J, et al. Absence epilepsy and sinus dysrhythmia in mice lacking the pacemaker channel HCN2 [J]. EMBO J, 2003, 22(2): 216-224
- [18] Emery E C, Young G T, Berrocso E M, et al. HCN2 ion channels play a central role in inflammatory and neuropathic pain [J]. Science, 2011, 333(6048): 1462-1466
- [19] Wickenden A D, Maher M P, Chaplan S R. HCN pacemaker channels and pain: a drug discovery perspective [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15 (18): 2149-2168
- [20] Maher M P, Wu N T, Guo H Q, et al. HCN channels as targets for drug discovery [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2009, 12 (1): 64-72
- [21] Djouhri L, Koutsikou S, Fang X, et al. Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors[J]. J Neurosci, 2006, 26(4): 1281-1292
- [22] Von Hehn C A, Baron R, Woolf C J. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms[J]. Neuron, 2012, 73(4): 638-652
- [23] Lee D H, Chang L, Sorkin L S, et al. Hyperpolarization-activated, cation-nonselective, cyclic nucleotide-modulated channel blockade alleviates mechanical allodynia and suppresses ectopic discharge in spinal nerve ligated rats[J]. J Pain, 2005, 6(7): 417-424
- [24] Jiang Y Q, Xing G G, Wang S L, et al. Axonal accumulation of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels contributes to mechanical allodynia after peripheral nerve injury in rat[J]. Pain, 2008, 137(3): 495-506
- [25] Kerr B J, Souslova V, McMahon S B, et al. A role for the TTX-resistant sodium channel Nav 1.8 in NGF-induced hyperalgesia, but not neuropathic pain[J]. Neuroreport, 2001, 12(14): 3077-3080
- [26] Abrahamsen B, Zhao J, Asante C O, et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain[J]. Science, 2008, 321 (5889): 702-705
- [27] Chen X, Levine J D. Hyper-responsivity in a subset of C-fiber nociceptors in a model of painful diabetic neuropathy in the rat[J]. Neuroscience, 2001, 102(1): 185-192
- [28] Descoeur J, Pereira V, Pizzoccaro A, et al. Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodelling of ion channel expression in nociceptors[J]. EMBO Mol Med, 2011, 3(5): 266-278
- [29] Woolf C J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain[J]. Pain, 2011, 152(3 Suppl): S2-S15
- [30] Ma W, Chabot J G, Vercauteren F, et al. Injured nerve-derived COX2/PGE2 contributes to the maintenance of neuropathic pain in aged rats[J]. Neurobiol Aging, 2010, 31(7): 1227-1237
- [31] Mabuchi T, Kojima H, Abe T, et al. Membrane-associated prostaglandin E synthase-1 is required for neuropathic pain [J]. Neuroreport, 2004, 15(9): 1395-1398
- [32] Stein C, Lang L J. Peripheral mechanisms of opioid analgesia[J]. Curr Opin Pharmacol, 2009, 9(1): 3-8

## (上接第 1793 页)

- [17] 乔丽娟, 徐建国, 郭文杰. 苏木抗癌有效成分抗移植性肝癌 H22 的实验研究[J]. 海南医学, 2001, 12(7): 51-52  
Qiao Li-juan, Xu Jian-guo, Guo Wen-jie. Experimental study of the active ingredient of anti-cancer hematoxylin transplanted hepatoma H22 [J]. Hainan Medicine, 2001, 12(7): 51-52
- [18] 田甜, 张培彤. 苏木对 C57/BL6 荷瘤小鼠骨髓 CK18 CK19 表达影响的实验研究[J]. 北京中医药, 2010, 29(3): 222-224  
Tian Tian, Zhang Pei-tong. Experimental study of bone marrow hematoxylin CK18 CK19 expression on C57 / BL6 tumor-bearing mice [J]. Beijing Chinese Medicine, 2010, 29(3): 222-224
- [19] Lage H. An overview of cancer multidrug resistance: a still unsolved problem[J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(20): 3145-3167
- [20] Gillet JP, Efferth T, Reamacle J. Chemotherapy-induced resistance by ATP-binding cassette transporter genes[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1775(2): 237-262
- [21] Marchi N, Gonzalez-Martinez J, Njuyen MT, et al. Transporters in drug-refractory epilepsy: clinical significance [J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 87(1): 13-15
- [22] 陶黎阳, 黎渐英. 氧化苏木素抑制 ABCB1 介导肿瘤多药耐药活性的研究[J]. 辽宁医学院学报, 2011, 32(3): 217-220  
Tao Li-yang, Li Jian-ying. Research ABCB1-mediated multidrug resistance activity inhibits oxidation hematoxylin [J]. Liaoning Medical College, 2011, 32 (3): 217-220
- [23] 于波, 侯静波, 吕航, 等. 苏木有效成分对大鼠免疫活性细胞的影响[J]. 中国急救医学, 2002, 22(4): 87  
Yu Bo, Hou Jing-bo, Lv Hang, et al. Effect of active ingredients hematoxylin immunocompetent cells [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2002, 22(4): 87
- [24] 彭新, 徐红雁. 苏木提取物对 SD/Wistar 大鼠皮肤移植的影响. 中华医药杂志, 2006, 21(9): 564-565  
Peng Xin, Xu Hong-yan. Affect the skin graft hematoxylin extract on SD / Wistar rats. Chinese Medicine, 2006, 21 (9): 564-565
- [25] 乔丽娟, 田艳伟. 苏木抗癌有效成分作用荷瘤小鼠 TSGF 的观察[J]. 山西职工医学院学报, 2001, 11(2): 5-6  
Qiao Li-juan, Tian Yan-wei. Observe the effect of the active ingredient TSGF hematoxylin-cancer tumor-bearing mice [J]. Shanxi Medical University, 2001, 11(2): 5-6
- [26] Kim E C, Hwang Y S, Lee H J, et al. Caesalpinia sappan induces cell death by increasing the expression of P53 and P21WAF1/CIP1 in head and neck cancer cells[J]. Am J ChinMed, 2005, 33(3): 405-414