

[16] Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, *et al.* Role of AGEs in diabetic nephropathy [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14 (10): 946-952.

[17] Wang L M, Gao P, Zhang M, *et al.* Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.

[18] Singh R, Barden A, Mori T, *et al.* Advanced glycation end-products: a review [J]. *Diabetologia*, 2001, 44 (2): 129-146.

[19] 赵方圆. 关于晚期糖基化终末产物的研究进展 [J]. 山东医学高等专科学校学报, 2013, 35(5): 394-396.

[20] Tahara A, Tsukada J, Tomura Y, *et al.* Effects of high glucose on AVP-induced hyperplasia, hypertrophy, and type IV collagen synthesis in cultured rat mesangial cells [J]. *Endocr Res*, 2012, 37(4): 216-227.

[21] Hills C E, Squires P E. The role of TGF- β and epithelial-to mesenchymal transition in diabetic nephropathy [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(3): 131-139.

[22] Yang C W, Vlassara H, Peten E P, *et al.* Advanced glycation end products up-regulate gene expression found in diabetic glomerular disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(20): 9436-9440.

[23] Zhang Z, Kundu G C, Yuan C J, *et al.* Severe fibronectin-deposit renal glomerular disease in mice lacking uteroglobin [J]. *Science*, 1997, 276(5317): 1408-1412.

二氢杨梅素保护 ApoE^{-/-} 动脉粥样硬化小鼠的作用及其机制

王 莹
(通辽职业学院, 内蒙古 通辽 028000)

摘要: **目的** 探讨二氢杨梅素 (dihydromyricetin, DHM) 对高脂诱导的 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化的对抗作用及作用机制。**方法** 取健康雄性 ApoE^{-/-} 小鼠 30 只, 随机分为 3 组, 即模型组、二氢杨梅素组 [50 mg/(kg · d)] 和阿托伐他汀组 [5 mg/(kg · d)], 每组 10 只; 另取 10 只 C57BL/6 J 小鼠作为对照组。对照组与模型组小鼠予以 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液灌胃, 药物组小鼠灌以 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液配制的药物混悬液, 灌胃容积均为 0.2 mL/10 g。同时所有小鼠均给予高脂饲料 (0.3% 胆固醇, 20% 脂肪) 饲养。10 周后, 眼眶取血, 分离血清, 生化仪检测血脂 4 项水平, 试剂盒检测血清氧化酶活性。取心脏油红 O 染色观察主动脉根部脂质沉积; 免疫荧光检测斑块处巨噬细胞的堆积以及 Caspase-3 的表达; TUNEL 试验检测主动脉瓣膜处巨噬细胞凋亡情况。**结果** 连续灌胃 10 周后, 与模型组相比, DHM 组小鼠血清 TC、TG 和 LDL-C 水平显著下降, 主动脉瓣膜处粥样硬化斑块显著减少; DHM 组血清 MDA 水平明显降低, CAT、GSH-Px 和 SOD 活性明显提高; 主动脉根部细胞 Caspase-3 表达明显降低; 巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块处的堆积减少, TUNEL 实验结果显示 DHM 组斑块处巨噬细胞的凋亡明显降低。**结论** 二氢杨梅素能够改善高脂饲料诱导的 ApoE^{-/-} 动脉粥样硬化小鼠脂质堆积, 其机制可能与抑制巨噬细胞凋亡有关。

关键词: 二氢杨梅素; 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; 凋亡; ApoE^{-/-} 小鼠

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)03-0511-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.03.002

Protective effect and mechanism of dihydromyricetin on atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice

WANG Ying
(Tongliao Vocational College, Tongliao 028000, China)

ABSTRACT: AIM To explore the protective effect and mechanism of dihydromyricetin (DHM) on atherosclerosis (AS) in ApoE^{-/-} mice induced by high fat diet (HFD). **METHODS** Thirty healthy 6-week-old male ApoE^{-/-} mice were randomly divided into model group, DHM group [50 mg/(kg · d)] and Atorvastatin group

收稿日期: 2017-10-20

作者简介: 王 莹 (1982—), 女, 硕士, 讲师, 从事药物分析与药理研究。Tel: (0475) 8999475, E-mail: 3546370867@qq.com

[5 mg/(kg · d), i. g.], and another 10 male C57BL/6J mice were taken for control group. The mice in the control and model group were administered with 0.5% CMC-Na solution, while the other two groups were given DHM and atorvastatin suspension (0.2 mL/10 g). All mice went on with a 10-week HFD diet (0.3% cholesterol, 20% fat), after which the orbit blood was procured for serum isolation and subsequent determination of levels of SOD, GSH-Px, CAT and MDA by the biochemical analyzer and test of lipid accumulation in the aortic root by oil red O. The detection of macrophages accumulation and Caspase-3 expression level in the aortic root were achieved by immunofluorescence, and the macrophages apoptosis by TUNEL assay. **RESULTS** Significant post-treatment reduction in levels of TG, TC, and remarkable amelioration of LDL-C and plaque area in the aortic root were observed in DHM group when compared with model group. Meanwhile, DHM contributed to marked decrease of MDA level and improvement in activities of CAT, GSH-Px and SOD, the obvious macrophages accumulation prevention in atherosclerotic plaque. Additionally, its significant inhibition on macrophage apoptosis in aortic root was verified by the TUNEL assay. **CONCLUSION** DHM reduces the lipid accumulation in HFD-induced ApoE^{-/-} mice, mechanically a resultant of its inhibition on macrophage apoptosis.

KEY WORDS: dihydromyricetin (DHM); atherosclerosis; macrophage; apoptosis; ApoE^{-/-} mice

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种慢性的炎症性疾病, 巨噬细胞凋亡是 AS 形成过程中重要的病理特征和造成斑块不稳定的决定因素^[1]。因此, 降低巨噬细胞凋亡成为动脉粥样硬化防治的靶点^[2-3]。二氢杨梅素 (dihydromyricetin, DHM) 广泛存在于植物界, 既往研究证实其具有抗氧化、抗炎、保肝、调节血脂、抗凋亡、抗癌等多方面药理作用^[4-7]。近期报道二氢杨梅素能够促进巨噬细胞性泡沫细胞胆固醇流出, 从而降低动脉粥样硬化斑块的形成^[8]。然而 DHM 是否通过抑制巨噬细胞凋亡实现抗动脉粥样硬化尚未见报道, 此问题的解决为阐明 DHM 抗 AS 作用的可能机制打下基础。本实验通过高脂饲料喂养 ApoE^{-/-} 小鼠来获得 AS 模型, 并同时给予二氢杨梅素, 研究其改善动脉粥样硬化的作用, 发现了二氢杨梅素能够减缓高脂饲料诱导的 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化以及降低斑块处巨噬细胞凋亡, 旨在为二氢杨梅素的作用机制研究及进一步临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

1.1.1 材料 野生型 C57BL/6 J 小鼠和 ApoE^{-/-} 小鼠, 雄性, 6 周龄, 体质量 18 ~ 22 g, 购于北京维通利华实验动物有限公司, 动物生产许可证号: SCXK (京) 2016-0011, 自由进食和饮水; 二氢杨梅素 (含量 > 98%, 上海融禾医药科技发展有限公司); 阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司); 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇

(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) (中北生物科技股份有限公司); 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所); TUNEL 试剂盒 (德国罗氏公司); 油红 O、DAPI 染料、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 以及其他试剂 (美国 Sigma 公司); CD68、Caspase-3 (美国 Santa Cruz); 高脂饲料 (北京华阜康生物科技股份有限公司)。

1.1.2 仪器 AU5800 全自动生化仪 (美国贝克曼库尔特公司); 荧光显微镜 (德国 Leica 公司); 台式离心机 (上海安亭科学化学仪器厂); 酶标仪 (奥地利 Tecan 公司); 电子天平 (梅特勒-托利多仪器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 取健康雄性 ApoE^{-/-} 小鼠 30 只, 随机分为 3 组, 即模型组, 二氢杨梅素组 [50 mg/(kg · d)], 阿托伐他汀组 [5 mg/(kg · d)], 每组 10 只; 10 只 C57 小鼠作为对照组。2 周适应期后, 对照组与模型组小鼠予以 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液灌胃, 药物组小鼠以 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液配制的相应药物混悬液灌胃, 灌胃容积均为 0.2 mL/10 g, 同时高脂饲料喂养各组小鼠。持续喂养 10 周后, 摘取眼球取血, 室温下血液自然凝固 30 min 后, 8 000 r/min 离心 10 min, 取上清分装, 置于 -20 ℃ 保存。多聚甲醛固定心脏组织并进行组织石蜡和冰冻切片。

1.2.2 血脂4种成分的检测 根据试剂盒说明,用全自动生化仪(贝克曼库尔特 AU5800)进行血清中TC、TG、LDL-C和HDL-C浓度的检测。

1.2.3 油红O染色 小鼠经乙醚麻醉后开胸,生理盐水经心室灌流5 min后,取出心脏(留约1 cm长的主动脉),解剖显微镜下去掉多余的脂肪,并于OCT包埋,制作6 μm厚冰冻切片。每只鼠连续切40张,-80℃冰箱保存。每5张抽取一张切片,室温放置15 min,自来水洗2次,每次15 min,蒸馏水洗2 min,加入60%异丙醇稍洗,油红60%异丙醇的油红O染液60℃下作用1 h,60%异丙醇分化,自来水终止分化,苏木素复染核30 s,自来水返蓝,甘油明胶封片。组织切片在20倍显微镜下摄取图像。用Image Pro Plus 6.0进行分析。

1.2.4 氧化损伤检测 根据试剂盒说明检测血清CAT、SOD、GSH-Px和MDA的水平。

1.2.5 免疫荧光实验 取出心脏,生理盐水清洗干净后进行石蜡切片,厚度3 μm,通过二甲苯脱蜡后,用Bcl-2、Caspase-3进行免疫组化染色,随后摄取图像,并通过Image Pro Plus software 6.0进

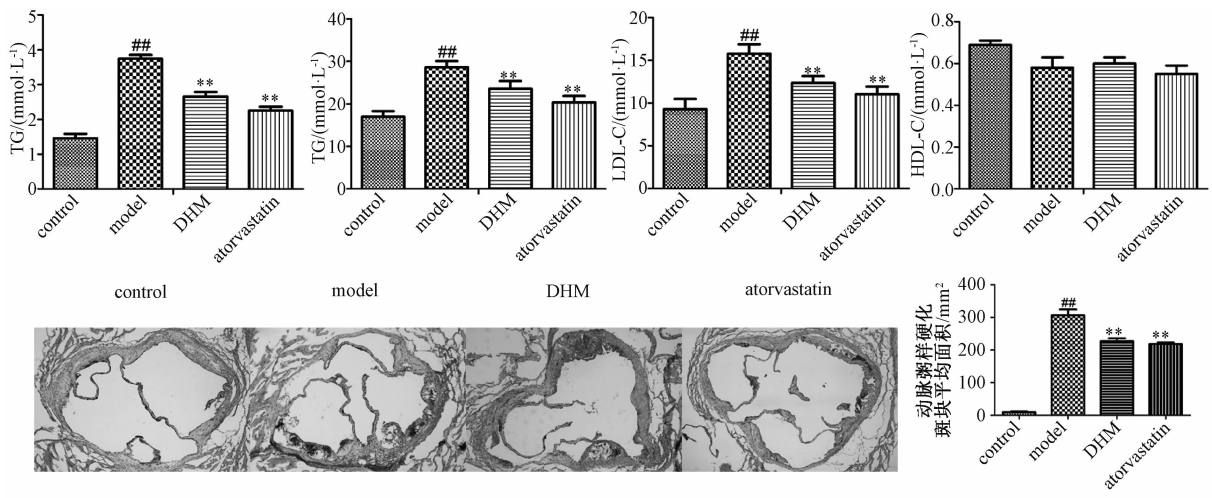
行统计。

1.2.6 TUNEL染色 将3 μm厚的主动脉根部石蜡切片在60℃下脱蜡60 min,二甲苯脱蜡10 min。然后依次进行以下操作:100%乙醇2次,95%、90%、85%、70%、50%乙醇,以及双蒸水各1次。TUNEL染色按照试剂盒说明书进行操作,荧光显微镜下随机选取30个视野,观察主动脉瓣膜处TUNEL阳性细胞数,通过Image Pro Plus software 6.0对TUNEL阳性细胞进行统计。

1.2.7 数据统计 全部数据用SPSS 12.0分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间比较用单因素方差分析(one-way ANOVA)检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 DHM调节血脂水平降低动脉粥样硬化斑块的形成 实验结果表明,高脂饲料喂养10周后,模型组小鼠空腹血清TG、TC和LDL-C水平均显著升高($P < 0.01$);与模型组相比,二氢杨梅素能够显著降低血清TG、TC和LDL-C水平($P < 0.01$),同时减少主动脉根部动脉粥样硬化斑块的形成。见图1。



注: control 为对照组; model 为模型组; DHM 为二氢杨梅素 50 mg/kg 组; atorvastatin 为阿托伐他汀 5 mg/kg 组。与对照组比较, ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{**} $P < 0.01$

图1 DHM调节血脂四项的水平以及降低动脉粥样硬化斑块的形成 (×200, n=10)

Fig.1 DHM modulates the levels of blood lipids and ameliorates atherosclerotic plaque formation (×200, n=10)

2.2 DHM调节氧化损伤相关酶的活性 结果表明,模型组小鼠血清CAT、GSH-Px和SOD活性明显降低,MDA水平明显升高($P < 0.01$);与模型组相比,二氢杨梅素能够显著降低MDA水平,提高抗氧化酶CAT、SOD和GSH-Px活性($P < 0.01$)。见图2。

2.3 DHM降低巨噬细胞在斑块处的堆积 免疫荧

光实验结果表明,高脂饲料连续饲养10周后,主动脉根部巨噬细胞堆积显著增加($P < 0.01$);与模型组相比,二氢杨梅素能够显著降低主动脉根部斑块处CD68阳性巨噬细胞的堆积($P < 0.01$)。见图3。

2.4 DHM抑制斑块处细胞Caspase-3的表达 细胞凋亡是动脉粥样硬化形成中的重要病理变化,通

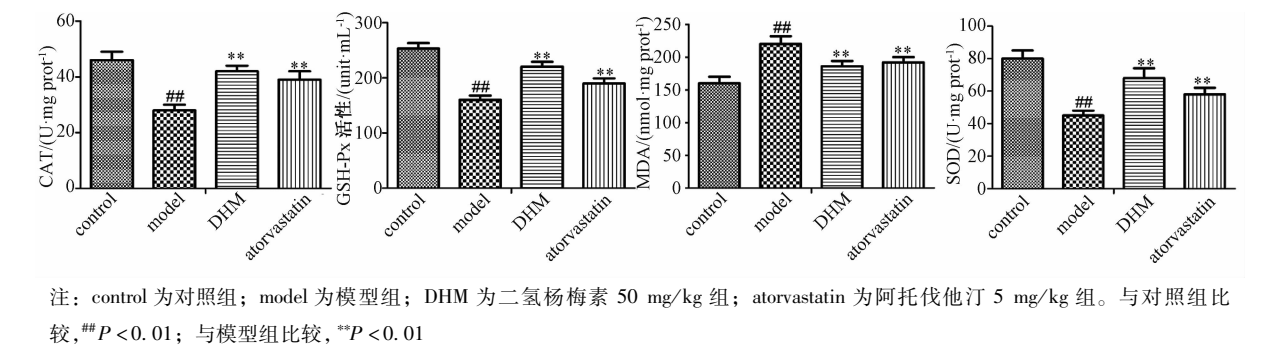


图2 DHM 调节氧化损伤 (n = 10)
Fig. 2 DHM regulates the oxidative injury (n = 10)

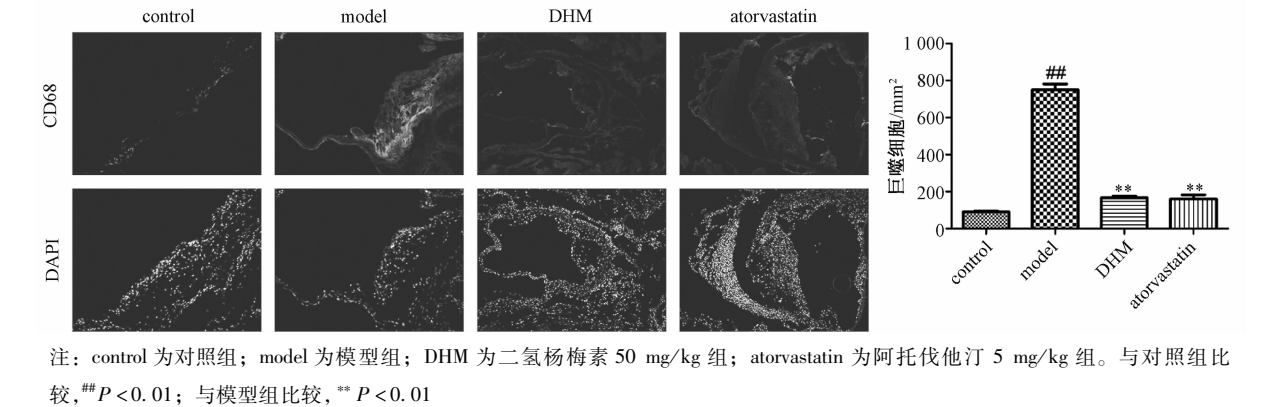


图3 DHM 降低 CD68 阳性巨噬细胞在斑块处的堆积 (×200, n = 10)
Fig. 3 DHM reduces CD68-positive cells in atherosclerotic lesions (×200, n = 10)

过免疫荧光实验检测了斑块处凋亡效应分子 Caspase-3 的表达情况。实验结果表明，模型组小鼠主动脉根部 Caspase-3 的表达明显升高 (*P* < 0.01)，二氢杨梅素能够显著减缓主动脉斑块处细胞 Caspase-3 的表达 (*P* < 0.01)。见图 4。

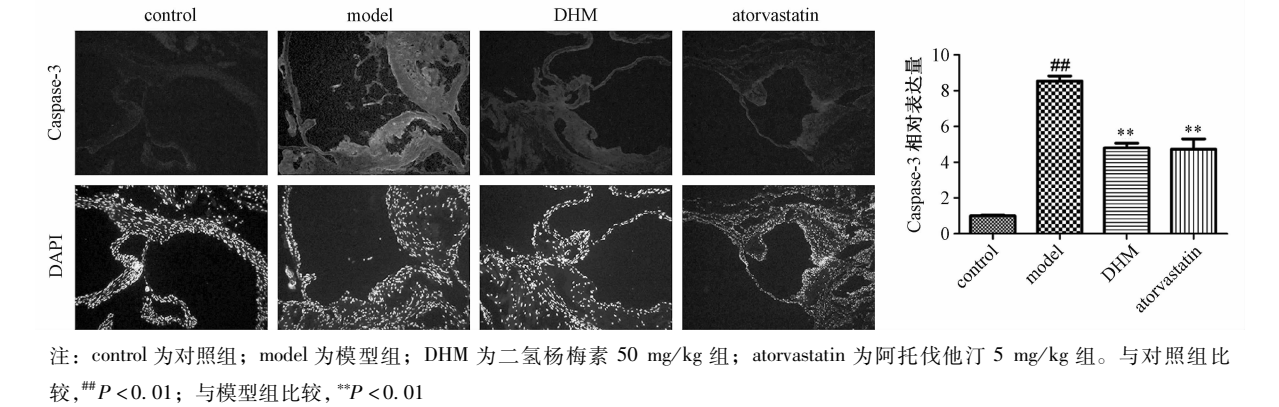


图4 DHM 抑制斑块处细胞 Caspase-3 的表达 (×200, n = 10)
Fig. 4 DHM inhibits Caspase-3 expression in atherosclerotic lesions (×200, n = 10)

2.5 DHM 减少斑块处巨噬细胞的凋亡 为了进一步证明二氢杨梅素是否能够抑制动脉粥样硬化斑块处巨噬细胞的凋亡，本课题进行了免疫荧光实验。实验结果表明，模型组小鼠主动脉根部巨噬细胞凋亡明显增加 (*P* < 0.01)，二氢杨梅素能够显著降低斑块处巨噬细胞的凋亡 (*P* < 0.05)。见图 5。

3 讨论 长期大量进食高脂食物能够引起高血脂，持续的高血脂是导致 AS 形成的主要因素，本实验通过经典的高脂饲料诱导 ApoE^{-/-} 小鼠形成动脉粥样硬化。实验中 DHM 能够显著降低血清 TG、TC、LDL-C 水平，而对 HDL-C 水平没有明显的调节作

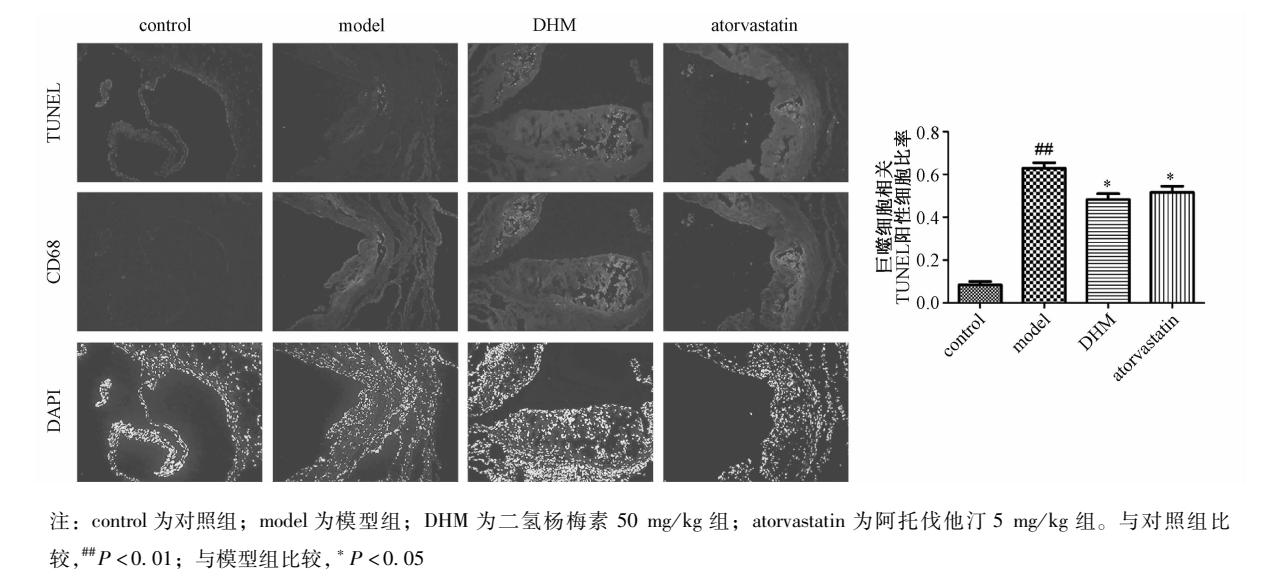


图 5 DHM 减少斑块处巨噬细胞的凋亡 (×200, n = 10)

Fig. 5 DHM decreases the macrophage apoptosis in atherosclerotic lesions (×200, n = 10)

用。氧化应激损伤参与了 AS 的病理形成过程^[9], 本研究进一步检测了与氧化应激损伤相关酶的活性, 与先前的报道结果一致^[10-11], DHM 能够降低 MDA 水平, 显著提高抗氧化酶 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性。动脉粥样硬化最直观的表现是脂肪斑块形成于大、中动脉, 通过油红 O 染色发现二氢杨梅素能够降低主动脉根部脂肪斑块面积。

细胞凋亡是动脉粥样硬化形成过程中的重要病理变化之一, 发生凋亡的细胞包括内皮细胞、巨噬细胞与平滑肌细胞等^[12]。Caspase-3 是凋亡的启动子, 能够诱导 DNA 破碎以及其他与凋亡相关的形态学的改变^[13]。结果显示, DHM 能够抑制斑块处细胞 Caspase-3 的表达, 表明其能够明显降低斑块处细胞的凋亡。CD68 是巨噬细胞标志物, 能够特异性地标记巨噬细胞, 巨噬细胞在斑块处的堆积是 AS 形成的重要病理特征^[14], 发病早期巨噬细胞凋亡能够加速 AS 的形成。近年来报道的许多药物通过减少巨噬细胞凋亡进而降低动脉粥样硬化斑块的形成^[15]。本研究结果表明, DHM 能够显著抑制 CD68 阳性巨噬细胞在斑块处的凋亡。根据上述实验结果, 本研究进一步通过 TUNEL 及免疫荧光实验证实了 DHM 通过抑制巨噬细胞凋亡进而降低 AS 的形成。

DHM 可以降低主动脉根部斑块堆积及 Caspase-3 的表达, 调节氧化损伤相关酶的活性, 抑制小鼠动脉 AS 斑块中巨噬细胞积累与凋亡, 从而稳定斑块。推测 DHM 稳定斑块机制与其抑制巨噬细胞在斑块处的聚集和凋亡有关。因此, DHM 可能是一个潜在的抗动脉粥样硬化药物。明确的靶

点需要进一步实验探讨。

参考文献:

[1] Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(1): 36-46.

[2] Zhang B C, Zhang C W, Wang C, *et al*. Luteolin attenuates foam cell formation and apoptosis in ox-LDL-stimulated macrophages by enhancing autophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(5): 2065-2076.

[3] Zheng L, Sun X, Zhu X, *et al*. Apoptosis of THP-1 derived macrophages induced by sonodynamic therapy using a new sonosensitizer hydroxyl acetylated curcumin[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93133.

[4] 侯小龙, 王文清, 施春阳, 等. 二氢杨梅素药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2015, 46(4): 603-609.

[5] Chen Y, Lü L, Pi H, *et al*. Dihydromyricetin protects against liver ischemia/reperfusion induced apoptosis via activation of FOXO3a-mediated autophagy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 76508-76522.

[6] Liu S, Ai Q, Feng K, *et al*. The cardioprotective effect of dihydromyricetin prevents ischemia-reperfusion-induced apoptosis in vivo and in vitro via the PI3K/Akt and HIF-1alpha signaling pathways[J]. *Apoptosis*, 2016, 21(12): 1366-1385.

[7] Zhou Q, Gu Y, Lang H, *et al*. Dihydromyricetin prevents obesity-induced slow-twitch-fiber reduction partially via FLCN/FNIP1/AMPK pathway[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(6): 1282-1291.

[8] 陈璐, 周洁, 廖宏庆, 等. 二氢杨梅素对巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇流出的影响[J]. *天津医药*, 2016, 44(4): 422-425.

[9] Kim Y W, Byzova T V. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease[J]. *Blood*, 2014, 123(5): 625-631.

[10] Xiong M, Jia C, Cui J, *et al*. Shexiang Tongxin dropping pill

attenuates atherosclerotic lesions in ApoE deficient mouse model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 84-92.

[11] Zhang Y, Zhang L, Geng Y, *et al.* Hawthorn fruit attenuates atherosclerosis by improving the hypolipidemic and antioxidant activities in apolipoprotein e-deficient mice [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(2): 119-128.

[12] Poon I K, Lucas C D, Rossi A G, *et al.* Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 166-180.

[13] Da S V K, de Freitas B S, Da S D A, *et al.* Cannabidiol normalizes caspase 3, synaptophysin, and mitochondrial fission protein DNMI1L expression levels in rats with brain iron overload: implications for neuroprotection [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 222-233.

[14] Yoo R J, Kim M H, Woo S K, *et al.* Monitoring of macrophage accumulation in statin-treated atherosclerotic mouse model using sodium iodide symporter imaging system [J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 48: 45-51.

[15] Qin W, Lu Y, Zhan C, *et al.* Simvastatin suppresses apoptosis in vulnerable atherosclerotic plaques through regulating the expression of p (53), Bcl-2 and Bcl-xL [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(1): 23-30.

藏药四味姜黄方对 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠模型的剂量配比关系的初步研究

童 东¹, 王文倩¹, 罗 煜¹, 苏丝雨¹, 周 奎¹, 周邦华¹, 曾 勇¹, 赖先荣^{2*}
(1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137; 2. 成都中医药大学民族医药学院, 四川 成都 611137)

摘要: **目的** 开展藏药四味姜黄方的剂量配比关系研究, 探索其处方剂量配比关系对糖尿病肾病 (DN) 大鼠的保护作用及其机制。**方法** 除正常组外, 其余大鼠均使用 60 mg/kg 体质量的链脲佐菌素 (STZ) 一次性腹腔内注射法复制糖尿病模型, 待 DN 模型成功后将其分为模型组、二甲双胍阳性组、四味姜黄方 8 个不同剂量配比组 (采用均匀设计法), 按给药剂量表每天灌胃给予相应药物 1 次, 连续给药 4 周。使用血糖仪测空腹血糖 (FBG), 化学法检测血清尿素氮 (BUN)、尿酸 (UA)、肌酐 (Scr) 和总蛋白 (TP) 浓度, ELISA 试剂盒检测转化生长因子-β1 (TGF-β1) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 电镜下观察肾脏病理形态学变化及测定肾小球基底膜厚度。采用主成分分析 (PCA)、多元逐步回归分析 (MSRA) 等多元分析方法, 对配比剂量-药效学结果进行剂量配比关系分析。**结果** 各给药组的各项药效学指标均有不同程度的改善。MSRA 结果表明 BUN、肾指数、FBG、肾小球基底膜厚度、VEGF、Scr 和 UA 7 项指标水平与剂量配比存在多元一次线性关系或多元二次非线性关系, 其回归方程有显著性意义 ($P < 0.05$); TGF-β1 和 TP 水平与剂量配比间无明显线性或非线性关系, 其回归方程无显著性意义 ($P > 0.05$); 在均匀设计取值范围内的全局寻优比较, 大鼠模型的优化配比剂量为姜黄: 小檗皮: 余甘子: 蒺藜 = 1: 2: 1: 2。**结论** 四味姜黄方各剂量配比对 DN 的各项指标均有不同程度的改善, 这可能与降低 BUN、肾指数、FBG、肾小球基底膜厚度、VEGF、Scr 和 UA 等指标的水平有关。

关键词: 藏药; 四味姜黄方; 糖尿病肾病; 剂量配比; 药效学; 多元分析

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2018)03-0516-09
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.03.003

Preliminary study of the dose-proportion relation of Tibetan medicine Siwei Jianghuang Prescription on diabetic nephropathy rats induced by STZ

TONG Dong¹, WANG Wen-qian¹, LUO Yu¹, SU Si-yu¹, ZHOU Kui¹, ZHOU Bang-hua¹, ZENG Yong¹, LAI Xian-rong^{2*}
(1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. College of Ethnomedicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

收稿日期: 2017-08-22
基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81473427)
作者简介: 童 东 (1990—), 女, 硕士生, 从事中药药效与毒理研究。Tel: 18382188293, E-mail: 2365975228@ qq.com
*** 通信作者:** 赖先荣 (1971—), 男, 副研究员, 从事中药及民族药创新药物研究。Tel: (028) 61800074, E-mail: vegf@ qq.com