

双氢青蒿素对宫颈癌 U14 裸鼠移植瘤的作用及对免疫抑制分子的影响

李颖, 王凯, 胡琼*

(遵义医学院附属医院, 贵州遵义 563003)

摘要: 目的 研究双氢青蒿素 (DHA) 对宫颈癌 U14 裸鼠移植瘤的作用及对免疫抑制分子的影响。方法 小鼠左后肢近背部皮下注入 U14 小鼠子宫颈癌细胞建立宫颈癌移植瘤模型, 随机分为对照组, 顺铂组 (2 mg/kg), 双氢青蒿素低、高剂量组 (100、200 mg/kg), 1 次/d, 共 10 d。考察双氢青蒿素对肿瘤生长及裸鼠体质量的影响, ELISA 法检测 IL-4、IL-6、TGF- β 、PGE₂ 水平。结果 与对照组比较, 顺铂组小鼠体质量明显下降, 而双氢青蒿素组明显上升 ($P < 0.05$); 顺铂组和双氢青蒿素高剂量组裸鼠瘤重和瘤体积显著降低 ($P < 0.05$); 顺铂组、双氢青蒿素组血清 IL-4、IL-6 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 TGF- β_1 、PGE₂ 水平显著降低 ($P < 0.05$)。结论 DHA 能抑制 U14 移植瘤的生长, 同时下调 U14 移植瘤小鼠血清 TGF- β_1 和 PGE₂ 水平, 可为肿瘤化疗提供新思路。

关键词: 双氢青蒿素; 宫颈癌; 免疫抑制; 抑瘤率

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2019)10-2492-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.10.043

宫颈癌是女性常见的生殖道恶性肿瘤^[1-2], 其高发病率跃居女性肿瘤第二位。据统计^[3], 全球每年有约 50 万新发宫颈癌病例, 26 万死亡病例, 且主要集中在欠发达国家。虽然宫颈癌细胞学筛选极大的改善了宫颈癌的发现和治理^[4], 但高危型人乳头状瘤病毒 (HPV) 感染率的提升使宫颈癌发病率逐年上涨^[5]。目前, 宫颈癌的治疗主要分为手术治疗和同期放化疗, 其中手术治疗运用于宫颈癌早期患者, 而同期放化疗则主要针对晚期复发性宫颈癌患^[6]。同期放化疗虽能提升患者的近期疗效和生存率, 然而患者的 5 年生存率仅为 66%, 同时部分患者由于无法耐受顺铂等一线化疗药物的毒副作用而中途退出治疗^[7]。因此急需开发具有良好抗肿瘤活性且低毒副作用的化疗替代药物。近年来, 双氢青蒿素 (DHA) 引起了学者的广泛兴趣, 研究发现双氢青蒿素不仅能调节免疫, 抑制结肠癌、胃癌等, 同时还能逆转某些耐药菌株的耐药性^[8-9]。基于此, 本研究探讨了双氢青蒿素对宫颈癌 U14 裸鼠移植瘤的抑制作用, 并分析了其对免疫抑制分子的影响。

1 材料

1.1 动物、细胞株 雌性 BALB/c 裸鼠 15 只, 5~6 周龄, 体质量 18~22 g [广东省医学实验动物中心, 动物生产许可证号 SCXK (粤) 2013-0002]。U14 小鼠子宫颈癌细胞 (上海复祥生物科技有限公司)。

1.2 试剂 双氢青蒿素 (重庆通和药业有限公司, 国药准字 H20050082); 顺铂 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20073652)。二甲基亚砜 (DMSO)、甲醇 (百灵威科技有

限公司)。DMEM 高糖培养基 (上海微科生物技术有限公司); 胎牛血清 (上海硕欣生物科技有限公司); 白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-6 (IL-6)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、前列腺素 E₂ (PGE₂) ELISA 试剂盒 (上海仁捷生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 造模、分组、给药 在含胎牛血清 (10%) 的 DMEM 培养基中将 U14 宫颈癌细胞培养至对数生长期。随后将 0.2 mL 密度为 5×10^7 /mL 的 U14 单细胞悬液注入小鼠左后肢近背部皮下, 并以此日为第 1 天, 观察、记录小鼠移植瘤生长情况。当肿瘤直径 ≥ 5 mm 时, 随机将小鼠分为对照组 (生理盐水, 肌肉注射 0.2 mL)、顺铂组 (腹腔注射 2 mg/kg)、双氢青蒿素低、高剂量组 (灌胃给药 100、200 mg/kg), 每组各 5 只, 1 d/次, 连续给药 10 d。于第 11 天处死小鼠, 剥瘤称重。

2.2 检测 U14 荷瘤裸鼠生长状况及瘤重 自接种瘤细胞之日起, 观察小鼠的精神状态、活动、毛发、皮肤、饮食等一般情况。每隔 2 d 称量并记录小鼠体质量, 同时对小鼠移植瘤的最长径 (L) 和最短径 (W) 进行测量, 瘤体积 $V = 0.5 \times L \times W^2$ 。处死小鼠当日称取瘤重, 抑瘤率 = $(1 - \frac{\text{平均瘤重}_{\text{给药组}}}{\text{平均瘤重}_{\text{对照组}}}) \times 100\%$ 。

2.3 检测免疫抑制分子水平 处死老鼠前经摘眼球取血约 2 mL, 血液静置于室温 2 h, 1 500 r/min 离心 20 min, 取上清液并于 -80 °C 保存。根据试剂盒说明书分别对 IL-4、IL-6、TGF- β_1 、PGE₂ 进行检测, 实验过程中应尽量避免血清

收稿日期: 2019-01-25

基金项目: 贵州省科学技术基金项目 (黔科合 J 字 [2006] 2121)

作者简介: 李颖 (1982—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为妇产科学。Tel: 13628520303, E-mail: hqhsml83@aliyun.com

* 通信作者: 胡琼 (1966—), 女, 主任医师, 研究方向为妇产科学。Tel: 13518529889, E-mail: 761597668@qq.com

样品反复冻融。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK-q 检验。P<0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 双氢青蒿素对 U14 荷瘤裸鼠生长状况的影响 接种 U14 细胞后 4 天左右, 小鼠体内成瘤, 并伴有局部炎症反应, 总成瘤率为 100%。给药前各组小鼠的平均肿瘤大小、体质量均无显著差异 (P>0.05)。给药期间, 对照组老鼠精神欠佳、进食少; 顺铂组小鼠精神萎靡, 反应迟缓, 食欲低下; 双氢青蒿素高、低剂量组小鼠正常进食, 精神状态良好。治疗后与对照组比较, 顺铂组小鼠体质量明显下降, 而双氢青蒿素高、低剂量组明显上升 (P<0.05), 见表 1。

表 1 双氢青蒿素对 U14 荷瘤裸鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	体质量/g	
	给药前	给药后
对照组	22.53±1.45	26.12±1.17
顺铂组	22.36±2.47	24.26±1.13*
双氢青蒿素低剂量组	22.27±1.95	28.63±1.98**
双氢青蒿素高剂量组	22.78±2.78	29.15±2.37**

注:与对照组比较,*P<0.05;与顺铂组比较,#P<0.05

3.2 双氢青蒿素对肿瘤生长的影响 与对照组比较, 顺铂组、双氢青蒿素组能显著抑制肿瘤质量和肿瘤体积 (P<0.05), 双氢青蒿素低剂量组对肿瘤体积无显著影响 (P>0.05), 顺铂组对肿瘤质量、肿瘤体积的抑制作用明显优于双氢青蒿素组 (P<0.05)。给药治疗后, 顺铂组抑瘤率最高 (59.67%), 其次为双氢青蒿素高剂量组 (41.15%), 而低剂量组则相对较低 (26.74%)。见表 2、图 1。

表 3 双氢青蒿素对 IL-4、IL-6、TGF-β₁、PGE₂ 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TGF-β ₁ /(pg·mL ⁻¹)	PGE ₂ /(pg·mL ⁻¹)
对照组	51.98±2.14	52.79±4.13	487.36±9.56	23.12±4.43
顺铂组	56.83±4.79	53.69±3.42	451.38±11.79*	18.17±1.56*
双氢青蒿素低剂量组	52.04±2.78	52.35±2.98	410.57±8.74**	15.89±5.15*
双氢青蒿素高剂量组	51.67±3.85	51.19±1.89	378.62±11.35** [△]	10.05±2.31** [△]

注:与对照组比较,*P<0.05;与顺铂组比较,#P<0.05;与双氢青蒿素低剂量组比较,[△]P<0.05

4 讨论

宫颈癌是一类由人乳头状瘤病毒反复持续感染而导致的严重危害女性健康的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率一直居高不下^[10-11]。然而由于其临床症状的隐匿性及早期检测手段有效性的欠缺, 致使该疾病分布具有一定的区域性, 其中发展中国家的发病率和死亡率占全球 80% 左右^[12]。宫颈癌诊断与治疗指南指出宫颈癌的治疗主要为化疗联合手术和放疗^[6], 其中顺铂 (DDP) 为主要的化疗药物。然而顺铂属于周期性非特异性抗癌药物, 其非选择性特性导致其不仅能与肿瘤细胞的 DNA 结合, 同时还与血清蛋白、谷胱甘肽、半胱氨酸等还原性生物分子结合, 从而对

表 2 双氢青蒿素对肿瘤生长的影响 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	肿瘤质量/g	肿瘤体积/cm ³	抑瘤率/%
对照组	2.43±0.25	0.96±0.43	—
顺铂组	0.98±0.37*	0.37±0.28*	59.67
双氢青蒿素低剂量组	1.78±0.12**	0.74±0.21#	26.74
双氢青蒿素高剂量组	1.43±0.22** [△]	0.43±0.27*	41.15

注:与对照组比较,*P<0.05;与顺铂组比较,#P<0.05;与双氢青蒿素低剂量组比较,[△]P<0.05

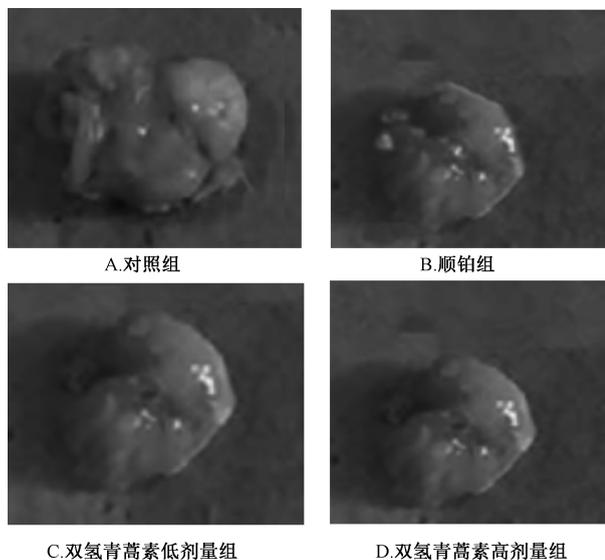


图 1 各组裸鼠肿瘤生长情况

3.3 双氢青蒿素对 IL-4、IL-6、TGF-β₁、PGE₂ 水平的影响 与对照组比较, 顺铂组、双氢青蒿素组血清 IL-4、IL-6 水平差异无统计学意义 (P>0.05), 而 TGF-β₁、PGE₂ 水平显著降低 (P<0.05); 双氢青蒿素高剂量组对 TGF-β₁、PGE₂ 水平的抑制作用较顺铂组均更显著 (P<0.05)。见表 3。

正常细胞产生毒性, 最终表现为肾毒性、肝毒性、神经毒性等多种不良反应^[13]。因此, 开发新作用机制、低毒性的抗肿瘤药物刻不容缓。双氢青蒿素 (DHA) 是抗疟疾倍半萜内酯药物青蒿素的体内活性代谢物。研究发现^[8-9, 14], 双氢青蒿素不仅具有较好的抗疟疾、抗病毒活性, 其对肿瘤如肝癌、结肠癌、乳腺癌等均有抑制作用, 甚至还能逆转耐药肿瘤细胞的耐药性。故本研究探讨了不同剂量双氢青蒿素对宫颈癌裸鼠移植瘤的作用, 并对相应的免疫抑制分子表达水平进行了分析。

小鼠体内肿瘤生长结果显示, 顺铂组和双氢青蒿素治疗组的实体瘤重低于对照组, 其中顺铂组瘤重下降最为

明显, 而双氢青蒿素高剂量治疗组实体瘤重显著低于低剂量治疗组 ($P < 0.05$), 与之相应的顺铂组的抑瘤率最高 (59.67%), 双氢青蒿素高剂量组的抑瘤率 (41.15%) 高于低剂量组 (26.74%), 表明顺铂和双氢青蒿素对宫颈癌移植瘤有抑制作用, 且双氢青蒿素的抑制作用呈现剂量依赖性。Hu 等^[15]报道双氢青蒿素在体外能够显著诱导宫颈癌 HeLa 和 Caski 细胞凋亡 [(80.30±6.01)%、(83.32±3.28)% ; (11.39±2.32)%、(12.17±2.89)%]。

在肿瘤的发生发展过程中可分泌多种免疫抑制分子, 这些免疫抑制分子促使免疫细胞不能及时有效地识别并清除肿瘤细胞, 造成肿瘤细胞免疫逃逸而降低肿瘤治疗有效率。因此, 本实验进一步探究了双氢青蒿素对宫颈癌移植瘤小鼠体内免疫抑制分子 IL-4、IL-6、TGF- β_1 和 PGE₂ 水平的影响。

IL-4 作为免疫调节分子参与多种生理过程, 可抑制 Th1 细胞产生, 促进免疫抑制分子 IL-10 产生, 致使机体自我免疫功能被抑制^[16]; IL-6 是一类促炎因子, 能抑制 T 淋巴细胞、抑制自然杀伤细胞, 同时诱导 Th2 细胞漂移、IL-10 分子分泌, 从而促进肿瘤细胞的生长^[17]。与对照组比较, 顺铂和双氢青蒿素治疗组小鼠血清 IL-4、IL-6 水平未见明显变化, 表明双氢青蒿素对这 2 种分子水平无调节作用。

TGF- β_1 是一类与肿瘤息息相关的息息相关的分子, 在肿瘤初期能上调细胞周期蛋白激酶抑制剂水平而抑制肿瘤生长, 但随着肿瘤的发展, TGF- β_1 则通过抑制 T 细胞、诱导 Th2 细胞漂移、抑制自然杀伤细胞功能而促进肿瘤生长^[18]; PGE₂ 是花生四烯酸经环氧合酶催化生成的脂质代谢物^[19], 具有与 TGF- β_1 相似的免疫抑制机制。结果显示, 顺铂组和双氢青蒿素组血清 TGF- β_1 和 PGE₂ 水平均显著低于对照组, 然而顺铂组 TGF- β_1 水平均明显高于双氢青蒿素高、低剂量组 ($P < 0.05$), 而顺铂组 PGE₂ 水平虽与双氢青蒿素低剂量组无统计学差异 ($P > 0.05$), 但仍然呈现上升趋势, 表明顺铂对小鼠免疫可能存在损害, 而双氢青蒿素则可能一定程度上逆转免疫损害情况。该结果与 Zhao 等^[20]研究类似, 即在一定剂量时双氢青蒿素能影响 T 细胞功能, 同时双氢青蒿素能调节 TGF- β /Smad 途径而达到抗炎活性。炎症是肿瘤发生发展中主要的表现症状, 双氢青蒿在逆转炎症微环境的同时, 下调 TGF- β_1 和 PGE₂ 水平, 从而增强机体的免疫应答, 使机体的免疫分子能及时有效的识别并清除肿瘤细胞, 最终达到治疗肿瘤的效果。

综上所述, 双氢青蒿素能抑制宫颈癌 U14 小鼠移植瘤的生长, 可能通过抑制 TGF- β_1 和 PGE₂ 等免疫抑制分子而产生作用。它是青蒿素的体内活性代谢产物, 具有口服生物利用度高、毒性小等优点, 可作为潜在抗宫颈癌化疗替代药物。然而, 本研究还存在小鼠样本较少、机制研究不够全面等局限性, 对于双氢青蒿素的具体作用机理还需进一步实验探究。

参考文献:

- [1] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41-45.
- [2] 陈春林. 中国宫颈癌临床诊疗与大数据[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 25-29.
- [3] Tsu V, Jerónimo J. Saving the world's women from cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(26): 2509-2511.
- [4] 杨丽, 马彩玲, 赵骏达, 等. 腹腔镜与开腹手术治疗早期宫颈癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(2): 200-211.
- [5] Ginsburg O, Bray F, Coleman M P, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health[J]. *Lancet*, 2017, 389(10071): 847-860.
- [6] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 613-622.
- [7] Höckel M, Horn L C, Manthey N, et al. Resection of the embryologically defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(7): 683-692.
- [8] 陶鹏宇, 施明杰, 黄永焯, 等. 双氢青蒿素逆转人结肠癌耐药细胞耐药性的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(5): 698-703.
- [9] 刘洪伟, 梅基雄. 双氢青蒿素通过 Wnt / β -catenin 信号通路抑制胃癌细胞的增殖和侵袭[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(5): 387-394.
- [10] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E358-E386.
- [11] 林爽, 王翠峰. HPV E6 /E7mRNA 检测在宫颈癌中的研究进展[J]. 现代预防医学, 2018, 45(3): 513-515; 519.
- [12] Torre L A, Siegel R L, Ward E M, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update[J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev*, 2016, 25(1): 16-27.
- [13] Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(5): 587-591.
- [14] 鹿翠平, 史小荣. 双氢青蒿素对人卵巢癌细胞株 HO-8910 裸鼠皮下移植瘤的生长及 Caspase-3 活性的影响[J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(2): 95-97; 159.
- [15] Hu C J, Zhou L, Cai Y. Dihydroartemisinin induces apoptosis of cervical cancer cells via upregulation of RKIP and downregulation of bcl-2[J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(3): 279-288.
- [16] 何维, 毛昱嘉. IL-4 调节人类 γ 8T 细胞抗肿瘤免疫功能的作用机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [17] Neiva K G, Warner K A, Campos M S, et al. Endothelial cell-derived interleukin-6 regulates tumor growth[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 99.
- [18] Zarzynska J M. Two faces of TGF- β_1 in breast cancer[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 141747.

- [19] Zhang L X, Liu Z N, Ye J, *et al.* Artesunate exerts an anti-immunosuppressive effect on cervical cancer by inhibiting PGE₂ production and Foxp₃ expression [J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(5): 639-646.
- [20] Zhao Y G, Wang Y Q, Guo Z L, *et al.* Dihydroartemisinin ameliorates inflammatory disease by its reciprocal effects on Th and regulatory T cell function via modulating the mammalian target of rapamycin pathway [J]. *J Immunol*, 2012, 189(9): 4417-4425.

木香顺气丸对脾虚胃溃疡模型大鼠能量代谢和物质代谢的影响

刘 岩, 刘志洋*, 王馨怡, 孙光轩, 段周通, 李延璐
(长春科技学院, 吉林 长春 130600)

摘要: 目的 探讨木香顺气丸对脾虚胃溃疡模型大鼠能量代谢和物质代谢的影响。方法 采用大黄法造脾虚模型, 在此基础上采用醋酸涂抹法造脾虚胃溃疡模型。采用 HE 染色法观察胃组织形态学变化, 通过测定 Na⁺-K⁺-ATP 酶、COX 水平考察木香顺气丸对脾虚胃溃疡模型大鼠能量代谢的影响, 测定 SDH、α-OGDC、GP 水平考察对物质代谢的影响, 同时测定胃组织中 SOD、MDA 水平。结果 与空白组比较, 模型组大鼠肝组织 Na⁺-K⁺-ATP 酶、COX, 以及胃组织 SOD 水平显著降低, 肝组织 α-OGDC、GP 水平, 胃组织 MDA 水平显著升高 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与模型组比较, 木香顺气丸高剂量组能显著升高肝组织 Na⁺-K⁺-ATP 酶、COX 水平, 以及胃组织 SOD 水平, 能显著降低肝组织 α-OGDC、GP 水平, 以及胃组织 MDA 水平 ($P<0.05$, $P<0.01$)。结论 木香顺气丸能调节脾虚胃溃疡大鼠能量代谢和物质代谢紊乱, 同时增强抗氧化能力而发挥抗溃疡作用。

关键词: 木香顺气丸; 脾虚胃溃疡; Na⁺-K⁺-ATP 酶; 物质代谢; 超氧化物歧化酶

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2019)10-2495-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.10.044

胃溃疡是临床常见的消化系统疾病之一, 其典型表现为饥饿不适、饱胀暖气、泛酸或餐后定时的慢性中上腹痛, 严重时可有黑便或呕血。本病在中医学中属“胃脘痛”范畴, 其主要病机是脾虚气滞, 以肝脾(胃)为主要病变脏腑, 多由肝失疏泄, 脾失健运, 导致脾胃虚弱, 气机失调^[1]。有研究表明, 脾虚胃溃疡的发生和自愈过程常伴随能量代谢和物质代谢的异常^[2]。

木香顺气丸是临床上治疗胃溃疡的常用药, 主要由木香、砂仁、醋香附、槟榔、甘草、陈皮、厚朴、枳壳(炒)、苍术(炒)、青皮(炒)、生姜等构成。具有行气化湿, 健脾和胃之功, 用于湿浊阻滞气机、胸膈痞闷、脘腹胀痛、呕吐恶心、暖气纳呆^[3]。目前, 已有大量的临床研究表明木香顺气丸对胃溃疡有很好的疗效, 尤其是脾虚气滞型^[4-8], 但相关实验研究的报道较少。本文以大黄法复制脾虚模型, 再以醋酸法复制胃溃疡模型^[9], 考察木香顺气丸对脾虚胃溃疡大鼠能量代谢和物质代谢的影响。

1 材料

1.1 动物 清洁级 Wistar 大鼠, 体质量 180~220 g, 6~8 周龄, 由辽宁长生生物技术有限公司提供, 动物生产许可证号 SCXK(辽) 2010-0001。

1.2 试剂 大黄购于亳州亳药堂药业有限公司, 质量标准符合 2015 年版《中国药典》要求。木香顺气丸购自山东孔圣堂制药有限公司, 批号 170407; 西咪替丁片购自上海信谊天平有限公司, 批号 160838。Na⁺-K⁺-ATP 酶、琥珀酸脱氢酶(SDH)、细胞色素 C 氧化酶(COX)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、α-酮戊二酸脱氢酶(α-OGDC)及糖原磷酸化酶(GP)试剂盒均购自南京建成生物有限公司。

1.3 仪器 酶标仪(美国 Thermo 公司); 电子分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]; 低速台式离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司); 可调式移液器和超纯水机(德国 Eppendorf 公司); 紫外分光光度计(上海 UNICO 公司)。

2 方法

2.1 造模药物制备 称取定量大黄加入 10 倍量水, 浸泡 60 min, 快速加热至沸腾, 煎煮 10 min, 倾出药液, 提取 2 次, 合并 2 次药液, 滤过、浓缩后制成 2 大黄水提液(生药量 2 g/mL), 4℃ 储存备用。

2.2 分组、给药 清洁级 Wistar 大鼠, 雌雄各半, 体质量 180~220 g, 随机分为 5 组, 分别为空白组、模型组、阳性

收稿日期: 2019-01-14

作者简介: 刘 岩 (1982—), 男, 副教授, 从事中药学研究。Tel: 15104440897, E-mail: 93140428@qq.com

* 通信作者: 刘志洋 (1983—), 女, 讲师, 从事药用植物教学工作。Tel: 18626666282, E-mail: liuzy83@163.com