

• 综述 6.21(7):36.

[责任编辑 邹晓翠]

中药对组织器官纤维化防治机制研究

吴红媛^{1,2}, 厉建中², 张俊平^{2*}

(1. 福建中医药大学, 福州 350122; 2. 第二军医大学药学院生化药学教研室, 上海 200433)

[摘要] 纤维化类疾病严重影响机体组织、器官功能。目前纤维化类疾病的防治研究已成为国内外热点和重点。中药以其独特的疗效,在抗纤维化研究中占日益重要的位置。中药成分复杂,因此通常其防治过程涉及多种机制且干预不同纤维化的形成。该文主要从单味中药及其有效成分、中药复方在防治纤维化过程中对细胞、细胞因子、细胞外间质方面的影响进行总结。认为中药在防治纤维化中具有较好的疗效,相信随着现代生物技术的发展,探索、筛选理想的抗纤维化药物成为可能。

[关键词] 组织器官; 纤维化; 作用机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)21-0331-05

[doi] 10.11653/syfy2013210331

Study of Mechanism of Prevention and Therapeutic Effect of Traditional Chinese Drug on Fibrotic Disorder

WU Hong-yuan^{1,2}, LI Jian-zhong², ZHANG Jun-ping^{2*}

(1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China;

2. Department of Biochemical Pharmacy, College of Pharmacy, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Fibrotic disorder seriously affect the tissues and organs function. Currently prevention and therapeutic on fibrotic disorder has become a hot and focus. Traditional chinese drug become increasingly important in anti-fibrosis for its advantages, it involves multiple mechanisms of prevention and intervention of fibrotic disorder and intervenes the different stages of the formation of fibrosis for its multicomponent. The progress of single herbs and active ingredients, complex prescription in preventing and treating fibrosis, including infection of fibroblasts, cytokine, extracellular matrix are reviewed in this paper. In recent years, practice has proved that traditional chinese medicine has a good effect on the prevention of fibrosis. It is possible to discover and screen ideal antifibrotic agents with the development of modern biotechnology.

[Key words] tissues and organs; fibrosis; mechanism.

组织器官纤维化可以视为一种对损伤的正常修复反应,以保持组织器官的相对完整性。然而,如果损伤较大或反复损伤使其超出了损伤周围实质细胞的再生能力时,间质纤维结缔组织(细胞外基质)将大量增生以对缺损组织进行修复,即发生纤维化的

病理改变。不同脏器纤维化进程在细胞、细胞因子、细胞间基质及免疫学等方面均存在着相同的发病机制^[1]。纤维化类疾病严重影响机体组织、器官的功能,甚至危及生命,寻找能够有效逆转纤维化的药物成为医学界研究的重点之一。目前临床上尚缺乏高效、无明显毒副作用的西药,中药因其具有多成分、多环节与多途径的作用特点,在抗纤维化的研究中占有日益重要的地位,且中药抗纤维化的有效性已有不少可靠的证据,发挥中医药优势,运用中医理论进行抗纤维化临床与实验研究具有广阔前景。本文

[收稿日期] 20130104(030)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81170404)

[第一作者] 吴红媛, 硕士, E-mail: xingfude_women@163.com

[通讯作者] * 张俊平, 教授, 从事中药药理学研究, Tel: 021-81871328, E-mail: jpzhang08@hotmail.com

对近年来有关中药单体及有效成分、中药复方从细胞、细胞外基质、细胞因子 3 方面治疗纤维化的研究进行综述。

1 单味中药及其有效成分

单味中药及有效成分如姜黄素、甘草甜素、丹参、苦参碱、川芎等在组织器官纤维化(肾、肝、心、瘢痕)的临床和实验研究中已显现出疗效,部分已作为临床治疗的药物。随着分子生物学技术的发展与应用,中药治疗纤维化的作用机制也得到了深入的研究。

1.1 对成纤维细胞影响 组织成纤维细胞激活转化为肌成纤维细胞是器官纤维形成和瘢痕形成的枢纽^[2],肌成纤维细胞或肌成纤维样细胞是组织损伤和纤维化疾病中细胞外基质胶原合成的主要细胞类型^[3]。

α -肌球蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达是肌成纤维细胞的标志,在四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化模型中免疫组化检测 α -SMA 含量,结果显示中药有效成分姜黄素能够显著减少四氯化碳造模后引起的 α -SMA 含量的增高;另外通过 TUNEL 双染色法进行凋亡分析发现姜黄素可促进肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的凋亡,表明其可能是通过调节 HSC 的活化及凋亡从而减轻肝纤维化程度^[4]。进一步深入研究发现,姜黄素可以减少细胞外高速泳动族框 1 (high-mobility group box 1, HMGB1)、Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2)及 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)的含量,进而表明姜黄素的抗纤维化作用机制还涉及 HMGB1-TLR2/TLR4 信号通路^[5]。而黄芩苷在四氯化碳肝纤维化模型中抑制 HSC 增殖和迁移的作用机制却可能与其能够抑制血小板源性生长因子- β (platelet-derived growth factor- β , PDGF- β)受体蛋白的表达有关^[6]。对粉防己碱的研究发现其可减少转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)刺激的大鼠肝星状细胞的 α -SMA 含量,抑制 HSCs 的激活,其作用机制部分与 Smad7 的上调有关^[7];此外其抑制肥厚性瘢痕成纤维细胞增殖的作用机制则涉及到 Smad7 的上调及 Smad2 的下调^[8]。此外,有研究表明苦参碱可显著剂量依赖性抑制血管紧张素 II 刺激的促心肌成纤维细胞增殖作用,大部分细胞停滞于 G₁ 期,S 期细胞显著减少,但其作用机制可能与下调 Bcl-2/Bax 和升高半胱天冬酶-3 活性有关^[9]。

1.2 对细胞外基质的影响 纤维化的主要机制就

是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度增加和异常沉积。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs)在 ECM 平衡中起着重要的作用。MMP 是降解细胞外基质的关键酶,几乎能降解除多糖以外的全部细胞外基质成分。TIMP 是 MMP 最重要的抑制因子,可与 MMP 结合抑制其活性,也可与其酶原结合,阻止其活化,从而抑制 MMP 对胶原蛋白的降解。成纤维细胞周围的 ECM 主要由 I 型胶原组成,其含量 >80%,也包含 V, VI, XII, XIV, XVI 型微量胶原和非胶原性糖蛋白如纤维连接素、微纤维蛋白^[10]。

研究发现,在兔耳增生性瘢痕动物模型中,齐墩果酸作用后与对照组相比,瘢痕指数显著降低,组织瘢痕显著改善且能显著降低瘢痕组织中 I, III 型胶原含量和显著增加 MMP-1 表达水平^[11]。体外研究发现,大黄素能够抑制 TGF- β 和佛波醇酯类(PMA)对肝星状细胞刺激作用所增加的 TIMP-1 的表达,通过对活化蛋白(activated protein-1, AP-1)活性及其组分 JunD 含量的检测发现,其抑制 TIMP-1 表达的可能机制与抑制 AP-1 活性有关;对 p44/42 MAPK 蛋白含量检测结果表明大黄素对 TGF- β 刺激导致的 TIMP-1 表达量增加的抑制,亦可能通过 MAPK 依赖的信号通路^[12]。

1.3 对细胞因子的影响 在损伤修复过程中,各种细胞因子和生长因子起着重要的作用。转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 TGF- β_1)可有效促进肌成纤维细胞分化,肉芽组织形成和纤维形成细胞的激活;此外亦可特异的诱导 α -SMA 的表达,促进 ECM 沉积^[13]。报道称^[14],抑制 TGF- β_1 表达是黄芪抗肺纤维化的可能机制之一。吕元庆等研究发现,在血吸虫诱导的肝纤维化模型中,与模型组相比,高剂量鬼针草总黄酮能够显著减少肝组织中 TGF- β_1 , α -SMA 及胶原表达水平,进而改善纤维化症状^[15]。对红花黄色素的研究也显示其可减少 TGF- β_1 的释放,减少肌成纤维细胞的数量,进而减轻纤维化进程^[16]。朱梅影等^[17]的实验结果表明,姜黄素可以通过降低 TGF- β_1 , CTGF, IL-2 等细胞因子的过度表达,减轻大鼠结肠炎症,从而抑制过度“损伤-修复”所致的肠纤维化;此外还发现姜黄素能够减轻肺纤维化和硬皮病。在博来霉素诱导的肺纤维化模型中,检测 iNOS, TGF- β_1 , Col-1 的 mRNA 和蛋白水平,结果发现姜黄素和氢化可的松均能降

低这3种指标的含量,且除TGF- β_1 蛋白水平有所差异外,两组间其他指标均类似,进而表明姜黄素与氢化可的松在预防博来霉素诱导的肺纤维化中可能起相似的作用,即通过抑制iNOS和TGF- β_1 的过表达减轻纤维化^[18]。以系统性硬皮病成纤维细胞进一步对姜黄素抑制TGF- β 信号通路的可能作用机制进行研究时发现,姜黄素能够上调TGF- β 信号的负调控子(TGF- β 诱导因子,TGF- β -induced factor, TGIF),对TGIF的调控并非是通过增加基因的表达,而是通过减少其泛素化进而抑制降解从而达到上调TGIF量的效果^[19]。在大鼠肾动脉狭窄肾缺血肾间质纤维化模型中,与模型组相比三七总皂苷(PNS)组减少血清中PDGF含量和早期IL-2水平,且病理切片结果也显示PNS治疗后肾小管间质损害和炎细胞浸润显著改善,进而表明对细胞因子的调节可能是其抑制肾小管间质细胞表型转化预防纤维化形成的机制之一^[20]。

2 中药复方

中药复方在防治纤维化方面取得了较好的疗效,如生脉饮口服液、软肝片、复方丹参滴丸等中成药已应用于临床治疗,另有茵陈蒿汤、复方芪参提取物、当归补血汤等复方在实验研究中显示出疗效。与单味中药相似,其作用机制亦涉及细胞、细胞外基质及细胞因子等诸多方面。

2.1 对成纤维细胞的影响 在皮肤和内脏组织纤维化形成的损伤修复过程中,需要一系列细胞间的相互作用^[21]。其中包括中性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和其他宿主细胞,而成纤维细胞在纤维化发生发展中起着重要的作用,其活化及增生是纤维化的主要病理特征。

在二甲基亚硝胺所致的大鼠肝纤维化模型中,与模型组相比,茵陈蒿汤(YCHT)组肝功能指标:丙氨酸转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总白蛋白(Alb)和总胆红素(TBil)的水平降低;免疫组织化学观察发现 α -SMA量减少,且从 α -SMA基因和蛋白水平检测也发现其表达量降低,进而说明YCHT的抗纤维化作用机制可能与抑制HSC活性有关^[22]。实验发现,复方芪参提取物能显著抑制新生牛血清促癍痕疙瘩成纤维细胞增殖作用,其作用机制可能与抑制Smad2连接区和Smad3连接区磷酸化有关^[23]。细胞增殖实验发现^[24],天麻钩藤饮能够抑制胰岛素对高血压乳鼠心肌成纤维细胞的促增殖作用,与模型对照组比较G₀/G₁期百分率明显增加、S期百分率明显减少,进

而表明天麻钩藤饮防治心肌纤维化的作用机制可能是通过将细胞阻抑在G₀/G₁期,抑制其向S期转化。

2.2 对细胞外间质的影响 在大多数组织中,ECM的主要成分是胶原。胶原分子的异常合成与沉积是组织器官纤维化的病理基础。在四氯化碳和猪血清诱导的鼠肝纤维化模型中益肝康颗粒能时间剂量依赖抑制I型胶原的产生,从而预防和治疗肝纤维化^[25]。

此外,ECM的分解代谢障碍也是造成其沉积从而引发器官组织纤维化的原因。ECM降解依赖于MMP和TIMP之间的动态平衡^[20]。研究发现^[26],对单侧输尿管闭塞诱导的大鼠肾间质纤维化模型,温阳活血方对肾小管具有保护作用并延缓肾间质纤维化的进程,其作用机制可能是通过抑制TIMP-1表达和升高MMP-3表达。

2.3 对细胞因子的影响 介于生长因子在损伤修复中的重要作用,对其的调控可反映修复过程是否正常。其中,TGF- β 是肺纤维化发病机制中的关键细胞因子之一,大部分组织纤维化的研究集中在TGF- β_1 上。研究表明,TGF- β_1 显示具有促纤维化功能,可促进分化的成纤维细胞转变为激活的肌成纤维细胞,增加胶原合成,通过下调MMP和上调TIMP-1减少胶原降解。当归补血汤总苷类(DBTG)能够减少博来霉素诱导肺纤维化所上调的TGF- β_1 和TNF- α ,并且能够显著减少胶原沉积和肺指数;HE和Masson染色也发现其可减弱组织损伤,进而表明DBTG减轻博来霉素诱导的肝纤维化的机制可能与通过下调促炎因子降低嗜中性粒细胞迁移和激活或减少ECM沉积^[27]有关。另外扶正补益汤、虎芪饮对实验性肺纤维化大鼠均具有保护作用,其作用机制为减少血清和肺中羟脯氨酸含量,抑制TGF- β 表达^[28-29]。宋仕玲等研究表明,中药复方金三莪煎剂通过抑制TGF- β_1 ,TRII及Smad3信号蛋白,增加Smad7蛋白阻止肝损伤和肝纤维化进程^[30],而后将其应用于临床研究,发现该复方能有效降低患者肝纤维化指标,改善患者肝功能,显示抗肝纤维化疗效^[31]。

肿瘤坏死因子- α (tumour-necrosis factor- α , TNF- α)是诱导间质纤维化的主要细胞因子,有研究表明其可通过上调TIMP-1和通过抑制胶原降解促进纤维化形成^[32]。大黄蛰虫片能够降低血清中四氯化碳诱导的肝纤维化所上调的ALT,AST的活性以及肝纤维化血清指标HA, LN, IV-C,并且减少细胞因

子 TNF- α 和 IL-13 的表达。通过 Western blot 检测 MAPK 信号通路中相关蛋白的变化,结果显示大黄蜜虫片的抗纤维化作用机制可能通过下调 p38 和 ERK 磷酸化水平进而减少 TNF- α 的分泌^[33]。左下肢冠状动脉结扎的缺血性心脏病大鼠模型中,血清 TNF- α 含量升高,舒脉汤组则能显著降低造模所升高的 TNF- α 含量、TIMP-1 及 p-p38 含量,此外 I, III 胶原表达也有所减少,表明舒脉汤能够减轻缺血性心脏病大鼠所导致的纤维化,其作用机制可能是通过抑制 p38 MAPK 信号通路进而减少炎症介质 TNF- α 的释放^[32]。

中药在防治纤维化形成的过程中常常涉及多种机制,除了本文阐述的 3 种机制外,还能通过氧化应激、细胞损伤和炎症反应等方面影响纤维化进程。目前用于防治纤维化进程的中药主要可分为活血化瘀类、疏肝理气类、益气补阴类、清热解毒类等,但由于中药成分复杂,因此通常其防治过程涉及多种机制且干预不同纤维化的形成,如粉防己碱、苦参、丹参等。为了更好的利用中药资源,对中药活性成分和作用机制的研究愈加迫切。而得益于日趋发达的现代医药技术和科研人员的不懈努力,必将为纤维化的临床治疗提供更多有效可靠的中药。

[参考文献]

[1] 孙淑君,向阳,黄世林. 单味中药及其有效成分抗纤维化机制的研究进展[J]. 中国中药杂志,2008,33(24):2882.

[2] Henderson N C, Iredale J P. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution [J]. Clin Sci, 2007,112(5):265.

[3] Mu X, Bellayr I, Walters T, et al. Mediators leading to fibrosis-how to measure and control them in tissue engineering [J]. OperTech Orthop,2010,20(2):110.

[4] Shu J C, He Y J, Lv X, et al. Curcumin prevents liver fibrosis by inducing apoptosis and suppressing activation of hepatic stellate cells [J]. J Nat Med, 2009, 63(4):415.

[5] Tu C T, Yao Q Y, Xu B L, et al. Protective effects of curcumin against hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride: Modulation of high-mobility group box 1, Toll-like receptor 4 and 2 expression [J]. Food Chem Toxicol, 2012,50(9):3343.

[6] Sun H, Che Q M, Zhao X, et al. Antifibrotic effects of chronic baicalein administration in a CCl₄ liver fibrosis model in rats [J]. Eur J Pharmacol,2010,63(3):53.

[7] Chen Y W, Li D G, Wu J X, et al. Tetrandrine inhibits activation of rat hepatic stellate cells stimulated by transforming growth factor- β *in vitro* via up-regulation of

Smad 7 [J]. J Ethnopharmacol,2005,100(3):299.

[8] Zunwen L, Shizhen Z, Dewu L, et al. Effect of tetrandrine on the TGF- β -induced smad signal transduction pathway in human hypertrophic scar fibroblasts *in vitro* [J]. Burns,2012,38(3):404.

[9] Li Y, Wang B, Zhou C, et al. Matrine induces apoptosis in angiotensin II-stimulated hyperplasia of cardiac fibroblasts; effects on Bcl-2/Bax expression and caspase-3 activation [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2007, 101(1):1.

[10] Eckes B, Kessler D, Aumailley M, et al. Interactions of fibroblasts with the extracellular matrix; implications for the understanding of fibrosis. [J]. Springer Semin Immunopathol,2000,21(4):415.

[11] Wei Y J, Yan X Q, Ma L, et al. Oleanolic acid inhibits hypertrophic scarring in the rabbit ear model [J]. Clin Exp Dermatol,2011,36(5):528.

[12] Gui M, Zhang Y F, Xiao Z Y, et al. Inhibitory effect of emodin on tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) expression in rat hepatic stellate cells [J]. Dig Dis Sci,2007,52(1):200.

[13] Sarrazy V, Billet F, Micallef L, et al. Mechanisms of pathological scarring: Role of myofibroblasts and current developments [J]. Wound Repair Regen, 2011(352):10.

[14] 栾增强,曹文富. 黄芪防治肺纤维化的研究现状 [J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(7):275.

[15] 吕元庆,陈飞虎,沈际佳,等. 鬼针草总黄酮对小鼠日本血吸虫病纤维化 α -SMA、TGF β_1 及胶原代谢的影响 [J]. 安徽医科大学学报,2009,44(1):80.

[16] Wang L, Jin M, Zang B X, et al. Inhibitory effect of safflor yellow on pulmonary fibrosis [J]. Biol Pharm Bull,2011,34(4):511.

[17] 朱梅影,陆允敏,欧洋肖,等. 姜黄素对大鼠肠纤维化的作用及其机制研究 [J]. 中华消化杂志,2011,31(2):100.

[18] Xu M, Deng B, Chow Y L, et al. Effects of curcumin in treatment of experimental pulmonary fibrosis: A comparison with hydrocortisone [J]. J Ethnopharmacol, 2007,112(2):292.

[19] Song K, Peng S, Sun Z, et al. Curcumin suppresses TGF- β signaling by inhibition of TGIF degradation in scleroderma fibroblasts [J]. Biochem Biophys Res Commun,2011, 411(4):821.

[20] 谢纪青,金建生,付次双. 三七总皂苷对慢性肾缺血肾间质纤维化的防治作用 [J]. 福建医科大学学报, 2012,44(1):40.

[21] Mutsaers S E, Bishop J E, Mc Grouther G R, et al. Mechanisms of tissue repair; from wound healing to fibrosis [J]. Int J Biochem Cell Biol,1997, 29(1):5.

芹菜素抗癌机制研究进展

辛丽丽,张旭,龚婕宁*

(南京中医药大学基础医学院温病教研室,南京 210046)

[摘要] 调研了芹菜素(apigenin)及其相关化合物的有关文献报道,并分析芹菜素的抗癌研究机制。结果表明芹菜素可通过抗氧化、调控肿瘤相关基因、影响肿瘤细胞信号传导、诱导肿瘤细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤血管形成及抑制肿瘤侵袭和转移相关蛋白酶的活性,以及放疗化疗增敏、化学预防等多种途径发挥抗肿瘤作用,与其他黄酮类物质(槲皮素、山奈黄酮)相比,芹菜素具有低毒、无诱变性等特点,为其作为新型高效低毒的天然抗肿瘤药物的研究提供了广阔的前景,有关芹菜素的实验及临床研究今后将备受瞩目。此外,作者提出从自噬角度深入研究芹菜素的抗肿瘤机制具有实验及临床指导意义。

[关键词] 芹菜素; 肿瘤; 抗癌机制; 自噬

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)21-0335-07

[doi] 10.11653/syfy2013210335

[收稿日期] 20130311(011)

[基金项目] 江苏高校中西医结合优势学科建设工程项目(zxy201100)

[第一作者] 辛丽丽,在读硕士,从事温病方药的临床应用及研究,Tel:15295566837,E-mail:xin0538cool@163.com

[通讯作者] *龚婕宁,博士,教授,博士生导师,从事温病方药的临床应用及研究,Tel:13901580022,Fax:025-85811533,E-mail:13901580022@163.com

- [22] Liu C, Sun M, Wang L, et al. Effects of Yin chen hao Tang and related decoctions on DMN-induced cirrhosis/fibrosis in rats [J]. Chin Med, 2008, 3:1.
- [23] 黄维娟,何淑芳,杨雁,等. 复方芪参提取物对瘢痕疙瘩成纤维细胞内 Smad 蛋白连接区的影响[J]. 安徽医科大学学报,2010,45(6):780.
- [24] 黄习文,孙敬和 何玉萍,等. 天麻钩藤饮对胰岛素自发性高血压鼠心肌成纤维细胞增殖的影响[J]. 中药新药与临床药理,2008(6):430.
- [25] Yao X X, Jiang S L, Tang Y W, et al. Efficacy of Chinese medicine Yi-gan-kang granule in prophylaxis and treatment of liver fibrosis in rats [J]. World J Gastroenterol, 2005,11(17):2583.
- [26] 曹微,李均,师晶丽. 温阳活血方对单侧输尿管梗阻模型大鼠肾组织基质金属蛋白酶抑制剂-1 和基质金属蛋白酶-3 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2008,23(3):225.
- [27] Gao J, Huang Y, Li P, et al. Antifibrosis effects of total glucosides of Danggui Buxue-Tang in a rat model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. J Ethnopharmacol, 2011,136(1):21.
- [28] Zhang H Q, Yau Y F, Wong M S, et al. Chinese medicine formula DSQRl versus glucocorticoids for the treatment of experimental pulmonary fibrosis [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 116(2):318.
- [29] Zhou X M, Zhang G C, Li J X, et al. Inhibitory effects of Hu-qi-yin on the bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 111(2):255.
- [30] Song S L, Gong Z J, Zhang Q R, et al. Effects of Chinese traditional compound, JinSanE, on expression of TGF-beta1 and TGF-beta type II receptor mRNA, Smad3 and Smad7 on experimental hepatic fibrosis *in vivo*[J]. World J Gastroenterol,2005, 11(15):226.
- [31] 王鲁文,宋仕玲,张全荣,等. 中药复方金三莪治疗肝纤维化的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2005,15(6):325.
- [32] Yin H Q, Wang B, Zhang J D, et al. Effect of traditional Chinese medicine Shu-Mai-Tang on attenuating TNF α -induced myocardial fibrosis in myocardial ischemia rats[J]. J Ethnopharmacol,2008, 118(1):133.
- [33] Cai H B, Sun X G, Liu Z F, et al. Effects of da huang zhe chong pills on cytokines and mitogen activated protein kinase activation in rats with hepatic fibrosis [J]. J Ethnopharmacol,2010,132(1):157.

[责任编辑 邹晓翠]