

复方丹参方与穿山龙总皂苷配伍 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用

潘从泽¹, 王云飞¹, 高秀梅¹, 王升启^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

[摘要] 目的: 观察复方丹参方所含成分丹参提取物、三七总皂苷、冰片与穿山龙总皂苷配伍对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用。方法: SD大鼠70只, 随机分为10组: 假手术组、模型组、丹参提取物 300 mg·kg⁻¹、三七总皂苷 100 mg·kg⁻¹、穿山龙总皂苷 100 mg·kg⁻¹、配伍(丹参提取物 + 三七总皂苷 + 冰片 + 穿山龙总皂苷) 3个剂量组(300 + 100 + 10 + 50), (300 + 100 + 10 + 100), (300 + 100 + 10 + 200) mg·kg⁻¹、复方丹参片组 300 mg·kg⁻¹、阳性药组(通心络胶囊) 300 mg·kg⁻¹, 各组ig给药, 连续7d, 末次给药1h后, 结扎冠状动脉左前降支复制心肌缺血再灌注损伤模型, 试剂盒测定血清超氧化物歧化酶(SOD)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)活性, TTC染色法测定心肌梗死面积, TUNEL染色法检测细胞凋亡。结果: 配伍(300 + 100 + 10 + 100) mg·kg⁻¹与模型组比较, 可显著增强SOD的活性($P < 0.01$), 降低大鼠心肌中LDH和CK-MB的活性($P < 0.01$); 与各成分和原方相比, 心肌梗死范围为20.78%, 明显低于丹参提取物34.04% ($P < 0.05$)、三七总皂苷34.62% ($P < 0.05$)、穿山龙总皂苷36.19% ($P < 0.05$)、复方丹参片26.47%; 细胞凋亡指数为16.53%, 明显低于丹参提取物25.08% ($P < 0.05$)、三七总皂苷22.12% ($P < 0.05$)、穿山龙总皂苷24.45% ($P < 0.05$)、复方丹参片18.14%。结论: 复方丹参方与穿山龙总皂苷配伍后可对心肌缺血再灌注损伤起到保护作用, 且效果优于各组分及复方丹参方。此种配伍的方式可以作为研究中药新复方的一种方法。

[关键词] 复方丹参方; 穿山龙总皂苷; 心肌缺血再灌注; 缺血面积; 细胞凋亡

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)17-0170-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120704.1739.019.html>

[网络出版时间] 2012-07-04 17:39

Effect of Fufang Danshenfang Combined with Total Saponin of Dioscorea on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Rats

PAN Cong-ze¹, WANG Yun-fei¹, GAO Xiu-mei¹, WANG Sheng-qi^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2 Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the protective effect of Fufang Danshenfang and total saponin of Dioscorea compatibility on myocardial ischemia reperfusion injury in rats. **Method:** Seventy SD rats were randomly divided into 10 groups: sham-operation group, model group, Salvia extract (300 mg·kg⁻¹), total saponins of panax notoginseng (PNS) 100 mg·kg⁻¹, dioscorea saponins 100 mg·kg⁻¹, compatibility (Salvia extract + PNS + borneol + Dioscorea saponins) three dose of (300 + 100 + 10 + 50), (300 + 100 + 10 + 100), (300 + 100 + 10 + 200) mg·kg⁻¹, compound Danshen tablets 300 mg·kg⁻¹, Tongxinluo capsules 300 mg·kg⁻¹. Each group was ig administrated for 7 consecutive days. The model of myocardial ischemia reperfusion injury in rats was induced by ligation of the left anterior descending of the coronary artery (LAD) after one hour of end administration. Serum

[收稿日期] 20120306(006)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81073093); 国家科技部“重大新药创制”子课题(2011ZX09201-201)

[第一作者] 潘从泽, 硕士研究生, 从事中药药理学研究, Tel: 18701581794; E-mail: pancongze@163.com

[通讯作者] * 王升启, 博士生导师, 研究员, 从事分子诊断与治疗, 分子药理学研究, Tel: 010-66932211; E-mail: sqwang@bmi.ac.cn

superoxide dismutase (SOD), lactic dehydrogenase (LDH) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) activity were determined by kit, the TTC staining method was used to determine the myocardial infarct size, TUNEL staining was used to detect apoptosis. **Result:** Compatibility (300 + 100 + 10 + 100) mg · kg⁻¹ could significantly enhance SOD activity ($P < 0.01$) significantly reduce myocardial LDH and CK-MB activity ($P < 0.01$); compared with the ingredients and the original side, infarct size of 20.78% was significantly lower than the Salvia extract 34.04% ($P < 0.05$), PNS 34.62% ($P < 0.05$), the total saponin of Dioscorea 36.19% ($P < 0.05$), Fufang Danshen Tablets 26.47%; apoptosis rate of 16.53%, 25.08% ($P < 0.05$) was significantly lower than the Salvia extract 25.08%, PNS 22.12% ($P < 0.05$), the total saponin of Dioscorea 24.45% ($P < 0.05$), Fufang Danshen Tablets 18.14%. **Conclusion:** Fufang Danshenfang and the total saponin of Dioscorea compatibility have showed protective effects on myocardial ischemia reperfusion injury, which is much better than other composition and Fufang Danshenfang.

[**Key words**] Fufang Danshenfang; total saponin of Dioscorea; myocardial ischemia and reperfusion; ischemic area; apoptosis

复方丹参方由丹参,三七,冰片3味组成,丹参为君,三七为臣,冰片为佐使药,具有活血化瘀、通经活络等功效,是临床最常用的治疗血瘀性冠心病的中药复方之一,我国研究人员对复方丹参方的物质基础,药理作用机制进行了较系统的研究,同时也明确了药物及组分间的配伍及配伍规律,取得了较大的进展^[1]。穿山龙 *Dioscorea nipponica* Makino. 为薯蓣科薯蓣属多年生藤本植物穿龙薯蓣的根茎^[2],现代药理学研究表明,穿山龙具有改善心血管功能,镇咳平喘,祛痰等多种药理作用,穿山龙总皂苷可以改善心肌营养性血流量,保护缺血心肌,防治动脉硬化^[3]。二者配伍后可能使效果优于各组分,本研究以复方丹参方中各成分和不同剂量的穿山龙总皂苷配伍,以心肌缺血再灌注损伤为血瘀证模型,验证二者配伍后的药物效果,目的是为复方丹参方进行二次开发和开发药效组分清楚,作用机制基本明确的现代新型中药复方提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 健康SD雄性大鼠,体重250~280g,合格证号SCXK-(军)2007-004,由军事医学科学院动物中心提供。

1.2 药品与试剂 穿山龙总皂苷(本实验室提取,总皂苷含量为52.26%),丹参提取物(丹酚酸B为7.6%,丹参酮为0.31%)西安鸿生生物技术有限公司,批号110725,三七总皂苷(总皂苷为96.49%,其中Rb₁为32.19%,Rg₁为31.06%,R₁为7.49%)天津一方科技有限公司,批号20110302,冰片购于北京同仁堂科技发展股份有限公司,超氧化物歧化酶SOD试剂盒(批号20110701),乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(批号20110706),肌酸激酶同工酶

(CK-MB)试剂盒(批号20110701)南京建成生物技术有限公司,四氮唑红(TTC)国药集团化学试剂有限公司,批号F20100916,TUNEL试剂盒由Roche公司生产,批号12469600,通心络胶囊由石家庄以岭药业生产,批号100707,复方丹参片由北京同仁堂科技发展股份有限公司生产,批号9124525。

1.3 仪器 上海奥尔科特ALC-V9A型动物呼吸机,Bio-Rad680酶标仪,Olympus CKS41倒置显微镜,RM-6240BD多道生理信号采集处理系统,成都仪器厂。

2 方法

2.1 模型制备^[4-6] 大鼠用2%戊巴比妥钠(50 mg · kg⁻¹)ip麻醉,仰卧位固定,心电图记录大鼠II导联心电图,颈部正中切开,行气管插管术(直径为2 mm塑料导管),连接小动物呼吸机(潮气量70 mL · kg⁻¹,呼吸比1.5:1,频率70次/min)于左缘胸骨中线处3~5肋间打开胸腔,暴露心脏,打开心包膜,在肺动脉圆锥左缘与左心耳下缘2 mm处进针,用6-0无损伤缝线经浅层心肌穿出并活结结扎冠状动脉左前降支(以ST段抬高或T波高尖,心脏局部紫绀为缺血标志),将心脏放回胸腔并迅速关闭。缺血30 min后,打开胸腔,松开活结施行再灌注,并关闭胸腔。再灌注6 h后,腹主动脉取血5 mL,置于促凝管,3 000 r · min⁻¹离心10 min,分离血清备用,打开胸腔,剪下心脏,减去心耳及血管,用冰冷的生理盐水冲洗后置于-80℃备用。

2.2 分组及给药 70只大鼠按体重随机分10组,每组7只。A组:假手术组(生理盐水10 mL · kg⁻¹);B组:模型组(生理盐水10 mL · kg⁻¹);C组:丹参提取物(300 mg · kg⁻¹);D组:三七总皂苷(100

mg·kg⁻¹);E 组:穿山龙总皂苷(100 mg·kg⁻¹);F~H 组:配伍(丹参提取物+三七总皂苷+冰片+穿山龙总皂苷)3 个剂量组:配伍 1(300+100+10+50)mg·kg⁻¹,配伍 2(300+100+10+100)mg·kg⁻¹,配伍 3(300+100+10+200)mg·kg⁻¹;I 组:复方丹参片组(300 mg·kg⁻¹);J 组:阳性药组(通心络胶囊组 300 mg·kg⁻¹),以上各组均 ig 给药(按 10 mL·kg⁻¹),连续给药 7 d,每天 1 次,末次给药 1 h 后造模,除假手术组开胸后只穿线不结扎外,其余各组,均以以上方法造模。上述药物均精密称定后,用灭菌后的蒸馏水溶解配置为混悬液。

2.3 心肌酶 SOD,LDH,CK-MB 的测定 取新鲜的血清严格按照试剂盒操作测定。

2.4 心肌梗死面积测定^[7-8] 大鼠心脏在 -20℃ 保存 1 h 后取出,从心尖开始,垂直于冠状面将心脏切成 2 mm 厚的薄片 5 片,加入到 1% TTC 染液中,37℃ 恒温水浴避光孵育 15 min,不断振荡使其充分着色,取出后置 10% 甲醛溶液中固定 24 h。固定后心肌梗死区苍白色,未梗死区成砖红色,高分辨相机拍照后,用 Image-Pro-Plus 5.1 软件分析并计算梗死面积,以 5 个心肌片中梗死面积之和与 5 个心肌片面积之和的百分比反映损伤面积范围。

2.5 原位末端标记(TUNEL)染色 用 TUNEL 方

法检测再灌注后梗死区心肌组织凋亡细胞的 DNA 片段,在显微镜下计数心肌细胞及凋亡细胞,每张切片随机选取 5 个视野(×200),计数心肌细胞及凋亡阳性细胞,正常心肌细胞为深蓝色,棕黄色颗粒者为阳性细胞,即凋亡的细胞,取平均值,以凋亡指数(apoptotic index,AI)反映各组心肌细胞凋亡情况。

$$AI = \text{凋亡细胞数} / \text{总心肌细胞数} \times 100\%$$

2.6 统计方法 应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,正态分布的各统计指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 血清中心肌酶 SOD,LDH,CK-MB 的含量 如表 1,与假手术组比较,模型组的 LDH 和 CK-MB 均显著升高,SOD 值显著下降,表明冠脉结扎再灌注后损伤了大鼠的心肌细胞膜,LDH 及 CK-MB 从细胞中外漏,使其在细胞中活性降低,而在血清中活性明显升高。配伍 2(300+100+10+100)mg·kg⁻¹ 各项指标与模型组比较均有显著性差异(*P* < 0.05),而且优于复方丹参片和通心络胶囊,证明该配伍提高了机体内源性抗氧化系统的活性,抑制了缺血过程中自由基的生成,起到了对心肌缺血再灌注损伤的保护作用。

表 1 药物配伍和各成分对缺血再灌注大鼠血清中 SOD,LDH,CK-MB 活力的影响($\bar{x} \pm s, n = 7$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹	LDH/U·L ⁻¹	CK-MB/U·L ⁻¹
假手术		220.74 ± 18.22 ²⁾	10 914.29 ± 1 979.21 ²⁾	30.95 ± 2.52 ²⁾
模型		140.09 ± 31.73	17 289.80 ± 2 781.84	43.66 ± 3.55
丹参提取物	300	202.79 ± 53.16 ¹⁾	12 457.14 ± 2 805.63 ¹⁾	37.32 ± 4.43 ¹⁾
三七总皂苷	300	201.02 ± 31.99 ¹⁾	12 304.76 ± 1 937.99 ²⁾	36.64 ± 3.22 ¹⁾
穿山龙总皂苷	300	166.65 ± 57.19	12 952.38 ± 3 142.10 ¹⁾	40.15 ± 3.12
配伍 1	300+100+10+50	188.78 ± 45.23 ¹⁾	12 565.34 ± 2 003.78 ¹⁾	37.55 ± 4.06 ¹⁾
配伍 2	300+100+10+100	218.57 ± 30.53 ²⁾	11 526.53 ± 1 903.98 ²⁾	34.01 ± 3.25 ²⁾
配伍 3	300+100+10+200	200.12 ± 32.45 ²⁾	11 994.67 ± 1 587.37 ¹⁾	38.69 ± 2.64 ¹⁾
复方丹参片	300	203.48 ± 41.51 ¹⁾	11 790.47 ± 1 767.32 ²⁾	35.11 ± 1.77 ²⁾
通心络胶囊	300	205.40 ± 32.52 ²⁾	11 733.33 ± 1 283.98 ²⁾	32.68 ± 2.83 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾*P* < 0.05,²⁾*P* < 0.01。

3.2 心肌梗死范围测定 如表 2、图 1 所示,模型组的心肌梗死面积百分率显著高于假手术组(*P* < 0.01),配伍组与模型组比较,心肌梗死范围明显低于模型组,具有极显著性差异,且配伍组与各组分丹参提取物、三七总皂苷、穿山龙总皂苷比较,均有显著性差异(*P* < 0.05)。配伍 1、配伍 2、配伍 3 心肌

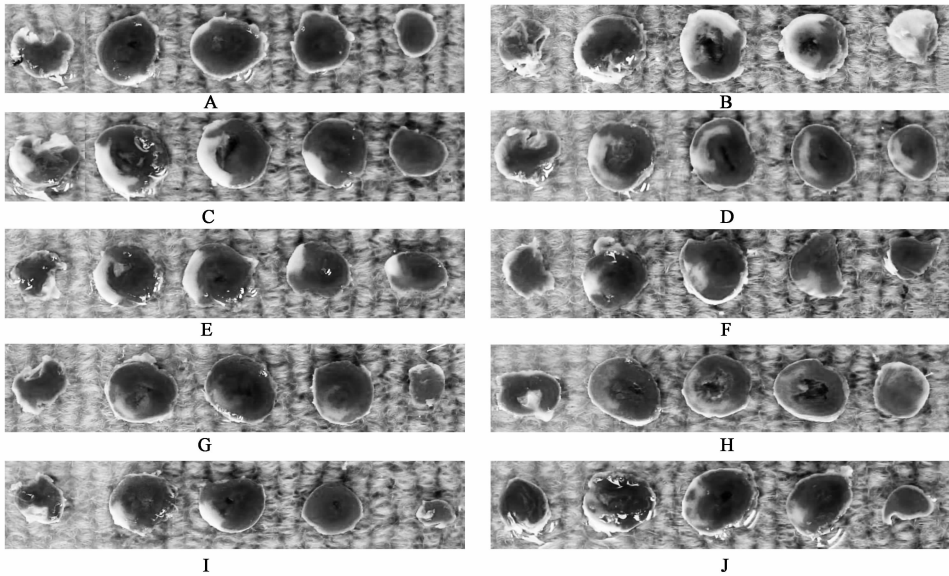
梗死范围低于复方丹参片组,且配伍 2 心肌梗死范围低于通心络胶囊组。

3.3 TUNEL 心肌细胞凋亡检测 如表 3 所示,模型组可见大量凋亡细胞,AI 与假手术组比较差异具有极显著性(*P* < 0.01),配伍组与模型组比较,细胞凋亡明显减少,并具有显著性差异(*P* < 0.05),且配

表2 药物配伍和各成分对缺血再灌注大鼠心肌梗死范围影响($\bar{x} \pm s, n=7$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	梗死面积/ μm^2	未梗死面积/ μm^2	梗死范围/%
假手术	-	3 421.01 \pm 332.43	53 934.69 \pm 1 225.88	9.28 \pm 0.97 ²⁾
模型	-	27 532.92 \pm 1 854.56	31 922.78 \pm 3 661.76	46.30 \pm 7.64
丹参提取物	300	19 520.72 \pm 1 801.33	37 822.90 \pm 2 680.72	34.04 \pm 8.34 ²⁾
三七总皂苷	300	19 928.45 \pm 1 901.90	37 622.91 \pm 2 972.36	34.62 \pm 7.61 ¹⁾
穿山龙总皂苷	300	20 289.30 \pm 1 958.65	35 766.23 \pm 3 044.51	36.19 \pm 9.66 ¹⁾
配伍 1	300 + 100 + 10 + 50	12 114.13 \pm 1 788.54	41 550.46 \pm 1 745.98	22.57 \pm 3.90 ^{2,3,4,5)}
配伍 2	300 + 100 + 10 + 100	10 759.90 \pm 2 011.92	41 007.21 \pm 3 592.60	20.78 \pm 3.42 ^{2,3,4,5)}
配伍 3	300 + 100 + 10 + 200	1 1514.10 \pm 1 643.96	42 553.20 \pm 1 779.65	21.29 \pm 5.55 ^{2,3,4,5)}
复方丹参片	300	14 489.06 \pm 2 102.80	40 228.87 \pm 2 776.65	26.47 \pm 5.09 ^{2,3,4,5)}
通心络胶囊	300	11 313.16 \pm 1 839.62	42 721.33 \pm 1 855.81	20.82 \pm 7.30 ^{2,3,4,5)}

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与丹参提取物组比较³⁾ $P < 0.05$;与三七总皂苷比较⁴⁾ $P < 0.05$;与穿山龙总皂苷比较⁵⁾ $P < 0.05$ (表3同)。



A. 假手术组; B. 模型组; C. 丹参提取物 $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; D. 三七总皂苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; E. 穿山龙总皂苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; F. 配伍 1 ($300 + 100 + 10 + 50$) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; G. 配伍 2 ($300 + 100 + 10 + 100$) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; H. 配伍 3 ($300 + 100 + 10 + 200$) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; I. 复方丹参片 $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; J. 阳性药 (通心络胶囊) $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

图1 心肌组织 TTC 染色

表3 药物配伍和各成分对缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡的影响($\bar{x} \pm s, n=7$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	AI/%
假手术	-	1.86 \pm 0.67 ²⁾
模型	-	30.23 \pm 4.02
丹参提取物	300	25.08 \pm 4.65
三七总皂苷	300	22.12 \pm 3.98 ¹⁾
穿山龙总皂苷	300	24.45 \pm 6.01
配伍 1	300 + 100 + 10 + 50	18.20 \pm 5.99 ¹⁾
配伍 2	300 + 100 + 10 + 100	16.53 \pm 4.87 ^{1,3,4,5)}
配伍 3	300 + 100 + 10 + 200	17.95 \pm 4.90 ^{1,3,4,5)}
复方丹参片	300	18.14 \pm 4.12 ^{1,3,5)}
通心络胶囊	300	18.05 \pm 5.04 ^{1,3,5)}

伍组与各组分丹参提取物、三七总皂苷、穿山龙总皂苷总皂苷比较,均有显著性差异,配伍 2、配伍 3 心肌细胞凋亡指数低于复方丹参片和通心络胶囊组。

4 讨论

心肌缺血再灌注损伤是在组织器官缺血恢复血流后,其细胞代谢功能障碍及结构破坏反而加重的现象,其可能机制与自由基的增多,细胞内钙超载,炎症机制,酸中毒等因素有关^[9],中药抗心肌缺血再灌注损伤作用机制包括降低心肌耗氧量、清除氧自由基、抑制钙超载、抑制细胞凋亡、促血管生成等方面^[10]。SOD 对机体的氧化和抗氧化平衡起着重

要的作用,并具有清除超氧阴离子自由基(O_2^-)保护细胞免受损伤的功能,血清中 LDH 和 CK-MB 活性的升高也是反映动物心肌缺血程度的一个重要指标,CK-MB 的释放增加一般被认为是心肌细胞损伤最敏感的指标之一。TTC 染色是作为判断心肌梗死范围的重要方法^[11],通过染色可清晰区分缺血部分与为缺血部分。本实验模型组 SOD 活性显著下降,LDH 和 CK-MB 明显升高,心肌组织缺血面积明显增加,出现坏死病灶区,说明心肌细胞已经大量损伤,模型成功。细胞凋亡是损伤的重要原因之一^[12],TUNEL 原位末端转移酶标记技术,凋亡细胞的 DNA 双链断裂或一条链出现缺口,产生一系列 3'-OH 末端,在脱氧核糖核苷酸末端转移酶(TdT)作用下,将脱氧核糖核苷酸和生物素所形成的衍生物标记到 DNA 的 3'末端,从而进行凋亡细胞的检测,本实验中复方丹参方与穿山龙总皂苷配伍后,以上指标与模型组比较均有显著改善,且效果优于复方丹参片和配伍里面的各单味药。

复方丹参方中药效物质及机制基本明确,我国研究者作了大量的基础研究^[1],本实验室对复方丹参方配伍的分子机制作了大量的研究,基于“多成分-多途径-多靶点”的研究策略,发现了 7 种有效成分可通过 11 信号途径作用于 20 种靶分子而发挥药理作用^[13-17]。穿山龙总皂苷报道已有显著的心血管活性,进一步明确穿山龙总皂苷有效部位里面的药效物质基础,分子机制作用的靶点,为下一步配伍的优化,明确配伍机制,须做进一步研究。

在临床效果显著,作用机制基本明确,含有单味药味数较少的中药小复方的基础上,加入其他具有显著活性、药效物质基础明确的单味药或者有效部位、有效成分,使配伍成新的复方后,效果优于原复方,为中药新复方的研究提供了可能的一种方法,为复方丹参方和其他复方的二次开发奠定了实验基础。

[参考文献]

[1] 张伯礼,高秀梅. 复方丹参方的现代研究[M]. 北京:人民卫生出版社,2008.
[2] 肖培根. 新编中药志. 第一卷[M]. 北京:化学工业出版社,2002:745.
[3] 张囡,康廷国,尹海波. 中药穿龙薯蓣化学成分与药理作用的研究进展[J]. 现代中药研究与实践,2010,24(6):1673.
[4] Xiaorong Hu, Xiaoya Zhou, Bo He, et al. Minocycline protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by inhibiting high mobility group box 1 protein in

rats[J]. Eur J Pharmacol,2010,638(1):84.
[5] 潘蓉,李玲. 丹参水提物对心肌缺血/再灌注损伤大鼠心率及心肌酶谱的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(4):232.
[6] 张蕾,刘剑刚,史大卓,等. 丹参红花有效部位配伍对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(6):37.
[7] Xiaodong Wu, Bo Zhang, Rong Fan, et al. U50,488H inhibits neutrophil accumulation and TNF- α induction induced by ischemia-reperfusion in rat heart [J]. Cytokine,2011,56(2):503.
[8] Yong Chun Jin, Woo Yeol Kim, Yu Mi Ha. Propofol limits rat myocardial ischemia and reperfusion injury with an associated reduction in apoptotic cell death *in vivo*[J]. Vasc Pharmacol,2009(50):71.
[9] L Maximilian Buja. Myocardial ischemia and reperfusion injury[J]. Cardiovasc Pathol,2005,14:170.
[10] 许波华,许立. 中药抗心肌缺血作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):265.
[11] 李袁静,蔡明,陈知水,等. 建立小鼠急性性心肌缺血再灌注损伤模型手术技巧及 TTC 染色方法探讨[J]. 山东医药,2010,50(40):42.
[12] Moens A L, Claeys M J, Timmermans J P, et al. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process international [J]. J Cardiogy,2005(100):179.
[13] Zhang Hongsheng, Wang Shengqi. Notoginsenoside R1 inhibits TNF- α -induced fibronectin production in smooth muscle cells via ROS/ERK pathway[J]. Free Radical Bio Med,2006,40:1664.
[14] Zhou Zhe, Wang Shengqi, Liu Yong, et al. Cryotanshinone inhibit TNF induced-endothelial cell ET-1 expression by stimulating production of endothelial nitric oxide [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1760(1):1.
[15] Zhou Zhe, Liu Yong, Miao Aidong, et al. Protocatechuic aldehyde suppresses TNF- α -induced ICAM-1 and VCAM-1 expression in human umbilical vein endothelial cells[J]. Eur J Pharmacol,2005,513(1/2):1.
[16] Ma Z C, Gao Y, Wang J, et al. Proteomic analysis effects of ginsenoside Rg1 on human umbilical vein endothelial cells treated by tumor necrosis factor-alpha [J]. Life Science,2006,79(2):175.
[17] Lin Lin Tian, Zhe Zhou, Sheng Qi Wang, et al. Protective effect of (\pm) Isoborneol against 6-OHDA-induced apoptosis in SH-SY5Y cells [J]. Cell Physiol Biochem,2007,20(6):1019.

[责任编辑 聂淑琴]