

天升元口服液对苯及环磷酰胺诱导的再生障碍性 贫血模型小鼠的效应观察

施美君¹, 秦晓天², 朱传江^{1*}

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所, 北京 100050;

2. 北京天雨义鸣生物科技有限公司, 北京 100078)

[摘要] 目的: 观察天升元口服液在苯及环磷酰胺诱导的再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 模型小鼠的效应。方法: 给予雄性 CD1 小鼠环磷酰胺 (50 mg·kg⁻¹·d⁻¹, qd × 7 次, sc) 和苯 (2 mL·kg⁻¹·d⁻¹, qod × 15 次, sc) 制备 AA 小鼠模型, 同时给予天升元口服液 (含生药 3.1, 6.2, 12.4 g·kg⁻¹, bid × 30 d, ig), 检测外周血白细胞 (WBC)、红细胞 (RBC)、血红蛋白 (HGB)、红细胞压积 (HCT)、血小板 (PLT) 和网织红细胞 (RET) 数, 并检测股骨骨髓有核细胞 (BMNC) 和巨核细胞数 (MKC) 及病理变化。结果: 模型对照组所测指标 (除 WBC) 均较正常对照组显著下降 ($P < 0.05 \sim 0.001$); 天升元口服液 24.8 g·kg⁻¹ 能显著升高模型小鼠 RBC, HGB, HCT, PLT, RET, BMNC 和 MKC 数 ($P < 0.05 \sim 0.01$), 比模型对照组分别增加 8.3%, 8.8%, 7.4%, 14.8%, 102.0%, 34.7% 和 66.7%, 对 WBC 的提升作用不明显; 能使过半数模型小鼠的骨髓造血细胞异常情况好转。结论: 天升元口服液通过促进骨髓造血细胞增殖, 改善造血功能, 对 AA 模型小鼠显示出生物活性。

[关键词] 再生障碍性贫血; 天升元口服液; 造血功能; 苯; 环磷酰胺

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2011)24-0184-05

[DOI] CNKI:11-3495/R.20111017.0941.009 **[网络出版时间]** 2011-10-17 9:41

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20111017.0941.009.html>

Observation of Biological Effects of Tianshengyuan Oral Solution in Mice with Aplastic Anemia Induced by Benzene and Cyclophosphamide

SHI Mei-jun¹, QIN Xiao-tian², ZHU Chuan-jiang^{1*}

(1. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050; 2. Beijing Tianyu Yiming Biotechnology Company Limited, Beijing 100078, China)

[Abstract] **Objective:** To observe biological effects of Tianshengyuan oral solution (TSY), a new candidate

[收稿日期] 2011-03-10

[第一作者] 施美君, 硕士, 从事新药药效学研究, E-mail: shimeijun1981@hotmail.com

[通讯作者] * 朱传江, 研究员, 博士, 从事新药药效学和药代动力学研究, E-mail: zhucj@imm.ac.cn, Tel: 010-63026367

止痛之用; 又能调和诸药, 故为使药。五药合用, 共成祛风清热、缓急止痛之功。本研究验证了 Bxsflk1 对实验性偏头痛的确切疗效, 为其临床应用和深入研究奠定了基础。

[参考文献]

[1] 梁茂新, 黄会生. 《普济方》数据库管理系统 (计算机软件著作登记证书. 软著登字第 0002781 号), 中华人民共和国国家版权局, 1998.

[2] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M] 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 242.

[3] 付先军, 宋旭霞, 周永红, 等. 硝酸甘油型实验性偏头痛大鼠模型行为症状学评价 [J]. 中华神经医学杂志, 2005, 4(5): 449.

[4] 刘琳娜, 程建峰, 张琰, 等. 归辛颗粒对硝酸甘油诱发的实验性大鼠偏头痛的作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(3): 308.

[责任编辑 聂淑琴]

Chinese medicine, in mice with aplastic anemia(AA) induced by benzene and cyclophosphamide. **Method:** Male CD1 mice(20 ~ 24 g) were given cyclophosphamide ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc, once a day) for 7 days and benzene ($2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc, once every one day) for 30 days to develop AA mouse models. Meanwhile, the animals were treated with TSY at different doses ($3.1, 6.2, 12.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig, twice a day) for 30 days. Then peripheral leukocyte (WBC), erythrocyte (RBC), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), platelet (PLT), reticulocyte (RET), femoral bone marrow nucleus cell(BMNC), megakaryocyte (MKC), and its pathological features were examined. **Result:** The values examined in the model group (except WBC) were remarkably lower than those in the normal group($P < 0.05 \sim 0.001$). TSY($24.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) could significantly increase the values of RBC(8.3%, $P < 0.05$), HGB(8.8%, $P < 0.05$), HCT(7.4%, $P < 0.05$), PLT(14.8%, $P < 0.05$), RET(102.0%, $P < 0.01$), BMNC(34.7%, $P < 0.05$), MKC(66.7%, $P < 0.05$) compared with model group. But the increase in WBC was not obvious. Besides, the pathological conditions of femoral bone marrow in more than half of AA mice were better in the group of TSY ($24.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). **Conclusion:** TSY could promote the proliferation of hematogenic cells in bone marrow, improve the function of hematopoiesis, and show its biological activities for AA mouse models.

[**Key words**] aplastic anemia; Tianshengyuan oral solution; hematopoiesis; benzene; cyclophosphamide

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是由多种原因引起的造血干细胞数量下降和功能异常,导致全血细胞减少的一种综合病症。临床表现为贫血、感染和出血等。导致AA发生的确切原因尚不明。但越来越多的临床研究表明,长期接触化学品苯、药物或射线等,可引起继发性AA^[1]。苯通过其毒性代谢产物(如氢醌等),损伤造血组织,导致骨髓衰竭、造血微环境障碍和免疫功能异常^[2-4]。环磷酰胺属于烷化剂,具有免疫抑制作用,能抑制DNA的合成,使全血细胞减少^[4-5]。本研究通过使用化学试剂苯联合环磷酰胺,复制出AA小鼠模型,继而观察天升元口服液(TSY)在此模型上的效应。

1 材料

1.1 动物 CD1小鼠,20~24g,雄性,清洁级,购自北京维通利华实验动物技术有限公司许可证号SCXK(京)2007-0001。

1.2 样品、药品和试剂 天升元口服液(TSY),生药含量为 $0.31 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,纯中药制剂,由人参、何首乌、杏仁、青皮、厚朴、乳香等名贵药材经现代工艺精制而成,无色透明液体,批号090202,由北京天雨义鸣生物科技有限公司提供;再造生血片(阳性对照药),生药含量 $0.7 \text{ g}/\text{片}$,批号071213,吉林省辽源亚东制药厂;注射用环磷酰胺, $0.2 \text{ g}/\text{支}$,批号20090101,山西普德药业有限公司;乙二胺四乙酸二钾,分析纯,北京化学试剂公司;花生油,山东鲁花集团公司;煌焦油蓝(灿烂甲酚蓝),国药集团化学试

剂有限公司。

1.3 仪器 Symex XS800i血细胞分析仪,日本希森美康公司;XDS-1B倒置显微镜,重庆光学仪器厂;病理切片机,德国Reichert-Jung公司。

2 方法

2.1 模型制备和分组 取CD1小鼠85只,按体重随机分为6组,即正常对照组、模型对照组、阳性对照组、TSY高、中、低3个剂量组,正常对照组10只,其余组为15只。模型制备采用苯+环磷酰胺复合方法^[2-5]。于小鼠背侧sc苯油混合液($4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$),其中苯剂量为 $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,隔日注射1次^[6-8],共注射15次(d_{1-30});同时腹部sc环磷酰胺生理溶液,剂量为 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每日1次,共7次(d_{1-7})^[4]。

2.2 样品剂量、给予途径和持续时间 TSY低、中、高剂量组(分别含生药 $3.1, 6.2, 12.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), ig,2次/d,共30d,首次给药1h后sc造模剂;再造生血片(阳性对照组)($10.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), ig,2次/d,共30d,首次给药1h后sc造模剂;正常对照组,给予蒸馏水, $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig,2次/d,共30d,首次给水1h后sc与2个造模剂等量的花生油和生理盐水;模型对照组,给予蒸馏水, $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig,每日2次,共30d,首次给水1h后sc造模剂。

2.3 指标测定

2.3.1 血细胞测定 给药20d,30d,分别自内眦静脉采血约 0.1 mL ,置15%EDTA- K_2 抗凝的Ep管中,混匀,在血细胞分析仪上测定白细胞数(WBC)、

红细胞数(RBC)、血红蛋白含量(HGB)、红细胞压积(HCT)、血小板数(PLT)等。

2.3.2 网织红细胞数(RET)测定 给药 30 d 后,自内眦静脉取血 2 滴,加 1% 煌焦油蓝 1 滴,混匀,置室温 15 min,取 2 μL 置载玻片上,用盖玻片推开液滴并压上,在油镜(10 × 100)下计数 1 000 个红细胞中 RET 数。

2.3.3 骨髓有核细胞计数(BMNC) 给药 30 d 后,断颈处死动物,取出右侧股骨,置冰袋上,截取股骨干部分(去除两端),用 0.6 mL 生理盐水冲出全部骨髓,混匀,吸取 3 μL (用于骨髓涂片)后,加入 0.6 mL 2% 冰乙酸生理盐水溶液,混匀,静置 5 min,以去除红细胞,然后吸取 100 μL 镜下计数 BMNC。

2.3.4 骨髓涂片及巨核细胞计数(MKC)^[9-10] 取 3 μL 股骨骨髓生理溶液,置载玻片上,推制骨髓涂片,按常规瑞氏-姬姆萨染色,镜下(10 × 25)计数整片的巨 MKC 数,求出每 1 μL 骨髓液中 MKC 数。

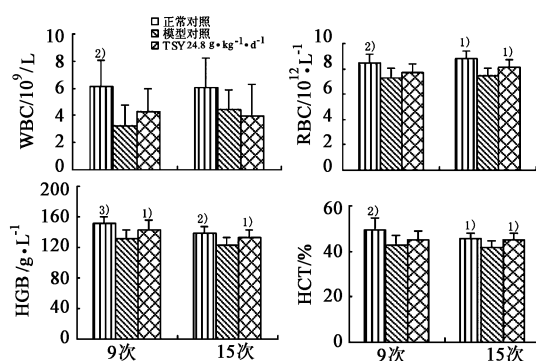
2.3.5 骨髓病理学检查 断颈处死动物,取出左侧股骨,置 10% 甲醛溶液中固定。再将股骨置 5% 硝酸溶液中脱钙 4 d,梯度乙醇脱水,石蜡包埋,切片(厚 4 μm),HE 染色,观察骨髓造血细胞、脂肪细胞和血窦结构变化等情况。

2.4 数据处理 数据表示为 $\bar{x} \pm s$; 组间比较用 *t* 检验;当数据呈非正态分布时,采用秩和检验 Wilcoxon 组间比较法;*P* < 0.05 为差别有显著意义。

3 结果

3.1 对 AA 小鼠模型周围血象的影响 在给小鼠苯和环磷酰胺 7 次后,停用环磷酰胺,继续给苯至第 9 次和第 15 次,次日分别取外周血,测定 3 系细胞数值,见图 1。

从图 1 可见,给苯 9 次后,模型对照组 WBC 和红系 3 个指标(RBC,HGB,HCT)均显著低于正常对



与模型组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01, ³⁾ *P* < 0.001

图 1 天升元口服对给苯不同次数 AA 小鼠模型外周血象的影响($\bar{x} \pm s$, *n* = 9 ~ 10)

照组(*P* < 0.01 ~ 0.001),比后者分别下降 47.6%, 14.1%, 12.6%, 13.7%,提示 AA 小鼠模型接近形成。此时,TSY(24.8 g · kg⁻¹)使造模小鼠 WBC, RBC,HGB,HCT 比模型对照组分别提高 34.1%, 6.5%, 8.0%, 5.4%,但仅 HGB 含量与模型组比较有显著差异(*P* < 0.05),提示 TSY 高剂量组的效应尚未充分显现,需继续给药。当隔日给苯达 15 次、每日给 TSY 达 30 d 时,模型对照组 WBC,RBC,HGB 和 HCT 均比正常对照组明显降低,达 7.2% ~ 26.7%,而 TSY 使 RBC,HGB,HCT 继续升高分别达 7.7%, 8.8%, 7.4%, 3 个指标与模型对照组比较差异显著(*P* < 0.05),提示 TSY 的效应基本呈现出来,可将此时判作为实验终点。但 TSY 对 WBC 的提升作用不明显,反而比模型对照组低约 10.6%。

3.2 对外周血 WBC,RBC,HGB,HCT,PLT 的影响 给药至 30 d,自内眦静脉取血进行血细胞分析。模型对照组所测指标(WBC 除外),比正常对照组显著降低(*P* < 0.05 ~ 0.001)。TSY 高剂量组显著提高模型鼠的 RBC,HGB,HCT,PLT (与模型对照组比,*P* < 0.05),但对白细胞的提升作用不显著。见表 1。

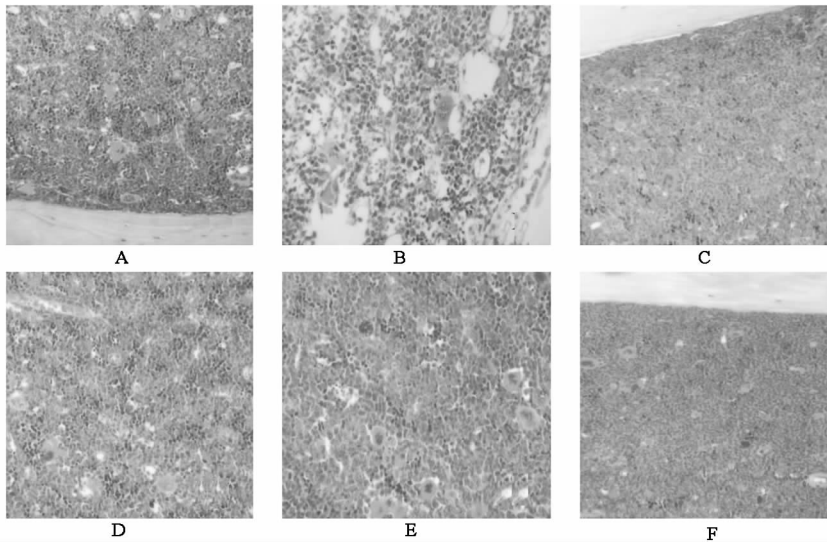
表 1 天升元口服对 AA 小鼠外周血 WBC,RBC,HGB,HCT,PLT 数量的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	剂量 /g · kg ⁻¹	<i>n</i>	WBC / × 10 ⁹ /L	RBC / × 10 ¹² /L	HGB /g · L ⁻¹	HCT /%	PLT / × 10 ⁹ /L
正常对照	-	10	6.06 ± 2.16	8.83 ± 0.57 ³⁾	137.9 ± 8.6 ²⁾	45.4 ± 2.7 ¹⁾	1 317 ± 187 ¹⁾
模型对照	-	9	4.44 ± 1.44	7.50 ± 0.59	122.2 ± 10.0	41.8 ± 3.0	1 155 ± 93
TSY	6.2	5	4.41 ± 1.97	7.38 ± 1.10	116.0 ± 14.4	38.4 ± 4.3	1 434 ± 213 ²⁾
	12.4	7	3.71 ± 1.75	8.08 ± 1.18	126.4 ± 16.1	42.9 ± 4.9	1 305 ± 327
	24.8	9	3.97 ± 2.34	8.12 ± 0.58 ¹⁾	132.9 ± 9.7 ¹⁾	44.9 ± 3.1 ¹⁾	1 326 ± 153 ¹⁾
再造生血片	21.0	4	5.70 ± 3.05	8.11 ± 0.70	126.3 ± 13.0	42.6 ± 3.5	1 418 ± 372

注:与模型对照组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01, ³⁾ *P* < 0.001(表 2 同)。

表2 天升元口服液对 AA 小鼠 RET, BMNC, MKC 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	剂量	RET	BMNC	MKC
		$/g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	$/ \times 10^3 RBC$	$/ \times 10^5$	$/ \mu L$
正常对照	10	-	$86.3 \pm 31.4^{3)}$	$300.1 \pm 83.1^{3)}$	$15.6 \pm 3.9^{3)}$
模型对照	9	-	35.7 ± 8.4	162.4 ± 36.0	7.8 ± 2.9
TSY	5	6.2	41.8 ± 6.0	166.7 ± 86.4	8.6 ± 3.9
	7	12.4	$54.7 \pm 23.6^{1)}$	185.8 ± 65.0	9.8 ± 3.6
	9	24.8	$72.1 \pm 32.1^{2)}$	$218.7 \pm 70.4^{1)}$	$13.0 \pm 5.9^{1)}$
再造生血片	4	21.0	$76.8 \pm 57.7^{1)}$	$227.0 \pm 64.7^{1)}$	11.9 ± 4.2



A. 正常对照组; B. 模型对照组; C. TSY $6.2 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 组; D. TSY $12.4 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 组;
E. TSY $24.8 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 组; F. 再造生血片 $21.0 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 组

图2 天升元口服液对股骨骨髓病理情况的影响(HE, $\times 100$)

3.3 对 RET, BMNC, MKC 的影响 给药至 30 d, 与模型对照组比较, TSY 中、高剂量组和阳性对照组能显著增加模型小鼠的 RET ($P < 0.05 \sim 0.01$), 增幅分别为 53.2%, 102.0%, 115.1%; 高剂量组还能显著增加模型小鼠 BMNC 数, MKC 数 ($P < 0.05$), 比模型对照组分别增加了 34.7% 和 66.7%; 阳性对照组也能显著升高模型小鼠 BMNC 数 (39.8%, 与模型对照组比 $P < 0.05$)。

3.4 对股骨骨髓病理情况的影响 给药 30 d 后, 各组动物股骨病理学变化见图 2。① 正常对照组, 小鼠骨髓造血细胞增生活跃, 各阶段造血细胞在骨髓腔内分布较均衡, 粒系细胞和红系(晚幼、中幼和早幼)细胞比例大致正常; ② 模型对照组, 红系造血细胞减少, 粒系细胞多数居近骨皮质侧, 核右移(约占 70% ~ 80%)、拉长或变形, 部分细胞核溶解或淡染; 脂肪细胞增多; 部分骨髓腔血窦扩张、充血; ③ TSY 高剂量组, 过半数粒系和红系(晚幼、中幼和早幼)造血细胞比例趋于或接近正常水平, 粒系造血细

胞核右移现象明显减轻, 幼稚细胞比例明显增加, 脂肪细胞减少。其他 2 个 TSY 剂量组的病理改善程度低于高剂量组; ④ 再造生血片组, 部分动物骨髓造血细胞增生活跃, 粒系和红系(晚幼、中幼和早幼)造血细胞比例趋于正常; 部分动物骨髓粒细胞右移, 有核细胞减少, 幼稚细胞和巨核细胞肿胀变性。

4 讨论

4.1 造模剂与 AA 模型形成及天升元口服液效应呈现的关系 本研究采用苯和环磷酰胺的复合方法制备 AA 模型小鼠。据文献报道, 环磷酰胺可通过免疫抑制作用, 使全血细胞减少。但停药 1 周后外周血象基本恢复到原来水平, 故单用环磷酰胺制备不出理想的 AA 模型^[4]。单独 sc 苯 ($2 mL \cdot kg^{-1}$, 每周 3 次), 要长达 25 次, 所测指标 (WBC, RBC, HGB, PLT, RET, BMNC) 才都有显著改变, 特别是血小板数量只在给苯 25 次后才显著下降^[6]。联合应用环磷酰胺 ($50 mg \cdot kg^{-1}$, ip, qd $\times 7$ 次) 和苯 ($2 mL \cdot kg^{-1}$, sc, qod $\times 7$ 次)^[4], 染毒后至第 35 天, 所测指

标(WBC,RBC,HGB,PLT,RET,BMNC)下降且具统计学意义(与溶剂对照组比 $P < 0.05 \sim 0.01$)。本研究参考文献[4],保留环磷酰胺的剂量和时间($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,sc,qd $\times 7$ 次),但适当延长给苯的天数或次数($2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,sc,qod $\times 15$ 次),同时结合考察候选药物的效应和模型动物的存活情况,以确定实验终点。从图 1 可知,给苯 9 次后,模型对照组的 WBC,RBC,HGB,HCT 均显著低于正常对照组($P < 0.01 \sim 0.001$)。而 TSY 高剂量组虽使这些指标分别提高 34.1%,6.5%,8.0%,5.4%,但只有 HGB 有统计学意义($P < 0.05$)。因此需继续给 TSY 和苯。至给苯达 15 次、给 TSY 达 30 d 时,从图 1、表 1 和表 2 可见,模型对照组的 3 系血细胞数值及网织红细胞数均显著低于正常对照组($P < 0.05 \sim 0.001$),提示 AA 模型已形成。同时,TSY 的效应呈现,故将此时确定为实验终点。与上述文献^[4,6]报道结果相比,本研究采用的苯和环磷酰胺复合造模方法明显缩短了实验周期。

4.2 TSY 对 AA 模型小鼠造血功能的改善作用

与造模同时,模型动物 ig TSY 30 d 后,TSY 中、高剂量组显著提高模型小鼠 RBC,HGB,HCT,PLT,对 WBC 也有一定程度的提高,但无统计学意义。其原因可能是 sc 苯后,虽然 WBC 最早下降也最明显(给苯第 9 次时,比正常对照组下降了 47.6%),但随着注射次数的增加,苯引起部分动物搔抓,注射部位皮肤损伤发炎,且此种动物数在模型对照组略多于其他组,故模型对照组 WBC 的均值较先前升高。TSY 高剂量组显著提高模型小鼠的 RET,BMNC,MKC,与病理检测描述的 TSY 高剂量组改善骨髓造血状况(过半数粒系和红细胞造血细胞比例趋于或接近正常水平,粒系造血细胞核右移现象明显减轻,幼稚细胞比例明显增加)基本相符。说明 TSY 可促进 AA 小鼠造血细胞的增殖,减轻苯和环磷酰胺对造血细胞的抑制和损伤,从而改善了 AA 模型小鼠的骨髓造血功能。其机制可能与本项目其他研究已获得的以下结果有关:① TSY 能降低抑制性 T 淋巴细胞(CD8^+)的产生、提高 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$,改善 T 细胞亚群失衡。因而增强了 AA 模型小鼠的免疫功能,减轻了环磷酰胺对免疫的抑制作用。已有研究表明,免疫紊乱是 AA 的发病机制之一^[1]。② TSY 能降低

AA 模型小鼠骨髓中 TNF- α 的产生,因而减轻了苯通过其代谢产物之一氢醌诱导的造血细胞凋亡。研究表明,氢醌通过对 NF- κ B 的抑制使骨髓祖细胞对 TNF- α 敏化而引起凋亡^[11]。由此可见,TSY 借助于上述机制,有效抵抗了环磷酰胺和苯对骨髓造血系统的抑制和损伤,产生了对 AA 模型小鼠的治疗作用。

[参考文献]

- [1] 刘苹,朱传江.再生障碍性贫血的研究进展[J].临床和实验医学杂志,2009,8(2):145.
- [2] Velasco Lezama R, Barrera Escorcia E, Muñoz Torres A, et al. A model for the induction of aplastic anemia by subcutaneous administration of benzene in mice [J]. Toxicology, 2001, 162(3):179.
- [3] Yu K, Yang K Y, Ren X Z, et al. Amifostine protects bone marrow from benzene-induced hematotoxicity in mice[J]. Int J Toxicol, 2007, 26(4):315.
- [4] 苑晓磊,李梅君.苯与环磷酰胺联合建立小鼠再障模型的实验研究[J].辽宁医学院学报,2007,28(4):33.
- [5] 肖纯,黄越燕,黄桂林,等.环磷酰胺和甲苯合用复制小鼠再生障碍性贫血模型及病理学观察[J].中国比较医学杂志,2005,15(1):7.
- [6] 任行舟,俞康,王明山,等.苯诱发小鼠再生障碍性贫血模型建立的初步探讨[J].温州医学院学报,2004,34(5):331.
- [7] 杨开颜,俞康,任行舟,等.氢磷汀对苯诱发小鼠再生障碍性贫血的保护作用[J].医学研究杂志,2006,35(2):15.
- [8] 胡旭东,任行舟,钱红兰,等.N-乙酰半胱氨酸对苯再生障碍性贫血小鼠氧化指标的影响观察[J].临床血液学杂志,2006,19(1):32.
- [9] 李早荣,徐胜,刘鹏.骨髓涂片常规检验的基本实践和体会[J].现代检验医学杂志,2008,23(2):46.
- [10] 范洪,杨青.骨髓涂片常规检验与应用[J].中国医药导报,2007,4(5):69.
- [11] Kerzic P J, Pyatt D W, Zheng J H, et al. Inhibition of NF- κ B by hydroquinone sensitizes human bone marrow progenitor cells to TNF- α -induced apoptosis [J]. Toxicology, 2003, 187(2/3):127.

[责任编辑 何伟]