

丹桔胶囊对血管紧张素 II 损伤血管内皮功能的保护作用

易佳丽¹, 张钟爱², 骆天炯², 刘保林^{1*}

(1. 中国药科大学中药药理学教研室, 南京 211198; 2. 南京市中医院老年病科, 南京 210001)

[摘要] **目的:**观察丹桔胶囊对血管紧张素 II (Ang II) 损伤血管内皮功能的保护作用。**方法:**制备大鼠胸主动脉环, 观察丹桔胶囊提取剂对抗 Ang II 引起的胸主动脉环收缩反应; Ang II 刺激人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 以反转录—聚合酶链反应 (RT-PCR) 方法检测 HUVEC 的内皮素 (ET-1) mRNA 表达水平; 蛋白质印迹 (Western blot) 方法检测 HUVEC 中细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 的活化情况。**结果:**Ang II 引起胸主动脉收缩, 丹桔胶囊制剂能显著对抗血管收缩作用, 下调 Ang II 刺激所致的 HUVEC 细胞 ET-1 mRNA 过度表达, 抑制 ERK1/2 磷酸化, 同时对 NF- κ B 的活化表现出显著的抑制作用。p65 位移、I κ B- α 磷酸化降解, 丹桔胶囊上述抑制作用均呈现浓度依赖性。**结论:**丹桔胶囊抑制 Ang II 对血管内皮功能的损伤, 其机制与降低 ET-1 表达, 抑制 ERK/NF- κ B 途径活化有关。

[关键词] 丹桔胶囊; 血管紧张素 II; 主动脉; 人脐静脉血管内皮细胞; 内皮素

[中图分类号] R 285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)06-0202-05

Protective Effects and Mechanism of Danju Capsule on Angiotensin II-Induced Endothelial Dysfunction

YI Jia-li¹, ZHANG Zhong-ai², LUO Tian-jiong², LIU Bao-lin^{1*}

(1. Department of Pharmacology of Chinese Materia Medica, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China;

2. Department of Gerontology, Hospital of Traditional Chinese Medicine of Nanjing, Nanjing 210001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the protective effect of Danju Capsule on vascular endothelial dysfunction induced by angiotensin II (Ang II). **Method:** The Ang II-induced contraction of rat aortic rings was tested in tissue bath. The expression of endothelin (ET)-1 mRNA was evaluated by RT-PCR in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) stimulated by Ang II. The activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and nuclear transcription factor (NF- κ B) and its inhibitor (I κ B- α) were detected by Western blot in HUVEC. **Result:** The results showed that 1×10^{-7} mol \cdot L⁻¹ Ang II increased contraction of rat aortic rings, ET-1 mRNA expression, ERK1/2 phosphorylation, NF- κ B p65 displacement and I κ B- α phosphorylation degradation, which were significantly inhibited by Danju Capsule in a dose-dependent manner. **Conclusion:** Ang II may be involved in the initiation and progression of cardiovascular diseases by injuring vascular endothelium directly and causing endothelial dysfunction. Danju Capsule was shown to protect against Ang II induced endothelial dysfunction, suggesting that Danju Capsule may play a role in the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

[Key words] Danju Capsule; angiotensin II; aorta; human umbilical vein endothelial cells; endothelin

[收稿日期] 20100125(007)

[基金项目] 南京市科技发展计划资助项目(200805013)

[作者简介] 易佳丽, 在读硕士, 研究方向: 生化药理学, E-mail: yijiali112@163.com

[通讯作者] * 刘保林, 教授; Tel(025)86185146, E-mail: njlb155@sohu.com

丹桔胶囊,原方为“中风防治散”,系江苏名老中医谢昌仁验方,由丹参、山楂、何首乌、决明子、陈皮 5 味组成,具有滋补肝肾,化痰活血之功效。多年的临床应用表明,本方治疗心血管疾病、预防心脑血管意外发生或治疗其后遗症有明显作用,疗效机制可能与其调整心血管疾病患者血管内皮功能有关。近年来研究发现肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)的主要成分血管紧张素 II(Ang II)与血管内皮密切相关,它可通过增加内皮细胞的通透性,刺激收缩因子如内皮素-1(ET-1)的产生增多等途径导致其功能失调。本研究观察丹桔胶囊对 Ang II 诱发的鼠离体主动脉收缩反应以及人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)被损伤后 ET-1、及相关信号通路 ERK1/2、NF- κ B 的影响,以进一步阐明其作用机制,为临床用药提供实验依据。

1 材料

1.1 药物及试剂 丹桔胶囊原料药组成为:丹参、首乌、山楂、决明子及陈皮(由南京市中医院药剂科提供),按 1:1:1:1:0.5 比例合并,以水提法和醇提法进行提取,提取液浓缩干燥研粉,3.74 g 生药/g 粉;血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II), A9525, Sigma;缬沙坦胶囊(Valsartan), X0684, 北京诺华制药有限公司;苯肾上腺素(NE),上海禾丰制药有限公司;乙酰胆碱(ACh),军事医学科学院药材供应站;Trizol(invitrogen, USA);ReverTra Ace- α -TM(code No. FSK-100), TOYOBO, JAPAN; Taq DNA polymerase, BioFlux; DNA marker, 北京鼎国生物有限公司;ET-1, β -actin 引物,上海生工生物工程技术有限公司;Protein Marker, 北京全式金生物技术有限公司;Anti-Phospho ERK1/2 小鼠单克隆抗体 Anti-ERK1/2, 兔多克隆抗体 GAPDH, 上海康成生物工程有限公司;NF- κ B P65 (c22B4) Rabbit mAb, phospho-NF- κ B P65 (Ser536) Rabbit mAb, Cell Signaling Technology; I κ B- α , Rabbit mAb, Bioworld Technology。蛋白化学发光试剂盒,联科生物;其余试剂均为市售分析纯。

1.2 动物 SD 大鼠,雄性,180~220 g,购自南京市江宁区青龙山动物繁殖场。动物分笼饲养,保持昼夜节律,室温(22 \pm 2) $^{\circ}$ C 中,自由摄食和饮水。

1.3 细胞株 HUVEC 细胞株购于中国科学院上海细胞库。

2 方法

2.1 大鼠胸主动脉环的制备 选取雄性 SD 大鼠,体重 180~220 g,剪头后迅速打开胸腔取出胸主动脉,置于通以 95% O₂ + 5% CO₂ 混合气体的 K-H 液 [成分 (mmol \cdot L⁻¹): NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄·7H₂O 1.2, NaHCO₃ 25, Glucose 10.1, pH 7.4] 中,仔细分离血管周围组织,清除血管内血液,剪成 2~3 mm 长血管环,钢钩固定于含 K-H 液的浴皿中,并通过张力换能器连于 BL-410 生物机能实验系统记录仪。给予血管环 2 g 的静息张力,平衡 90 min 后,重复两次加入高 K⁺ 液 [成分 (g \cdot L⁻¹): NaCl 91.60, KCl 111.82, NaHCO₃ 52.51, KH₂PO₄ 4.08, MgCl₂·6H₂O 1.22, CaCl₂·2H₂O 1.82, pH 7.4],预收缩血管条,检查标本活性,然后用 K-H 液洗脱达基线。待动脉环稳定后,先以 NE (1 \times 10⁻⁶ mol \cdot L⁻¹) 收缩血管环,然后分别用累加剂量的 ACh (1 \times 10⁻⁹, 1 \times 10⁻⁸, 1 \times 10⁻⁷, 1 \times 10⁻⁶ 及 1 \times 10⁻⁵ mol \cdot L⁻¹) 舒张血管,若加 ACh 后使 NE 预收缩的血管舒张幅度 >80%,认为内皮完整,可继续进行下一步实验。

2.2 丹桔提取剂对大鼠胸主动脉环收缩反应的影响 取内皮完整的主动脉环,在 K-H 液中平衡后,分组处理:对照组:仅加入 1 \times 10⁻⁷ mol \cdot L⁻¹ 的 Ang II,测定血管收缩反应的峰值水平;丹桔提取剂组:在加入 Ang II 前分别加入丹桔提取剂(提取剂终浓度分别为 50, 100, 500 μ g \cdot mL⁻¹) 温育 30 min; Valsartan 组:在加入 Ang II 前加入 1 \times 10⁻⁵ mol \cdot L⁻¹ 的缬沙坦温育 30 min。记录血管张力变化曲线,Ang II 诱导的收缩值为百分之百,比较药物的舒张百分比。

2.3 HUVEC 的培养与传代 HUVEC 用含 10% NCS 的 L-DMEM 培养基复苏传代后,接种于 75 cm² 细胞培养瓶中,细胞培养箱中培养,待细胞长满瓶底后,胰酶消化、传代。选取第三代细胞培养至细胞融合,进行实验。

2.4 实验分组 ①空白组:培养液中加入丹桔提取剂(终浓度为 500 μ g \cdot mL⁻¹),不加其他任何处理因素;②对照组:培养液中加入 Ang II 至终浓度为 1 \times 10⁻⁷ mol \cdot L⁻¹;③丹桔提取剂组:先分别加入丹桔提取剂终浓度分别为 50, 100, 500 μ g \cdot mL⁻¹ 培养液预温育 1h 后再加入 Ang II (1 \times 10⁻⁷ mol \cdot L⁻¹);④ Valsartan 组:先加入 Valsartan 终浓度为 1 \times 10⁻⁵ mol \cdot L⁻¹ 培养液预温育 1h 后再加入终浓度为 1 \times 10⁻⁷

$\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 Ang II。

2.5 RT-PCR 检测 ET-1 mRNA 水平 HUVEC 以 5×10^5 个细胞/ml 接种于 6 孔培养板, 细胞融合后, 换用无血清培养基进行实验。各组于药物作用 12 h 后提取细胞总 RNA。引物序列: ET-1: [sense strand; 5'-CGT TGT TCC GTA TGG ACT TG-3'; anti-sense strand; 5'-AGG CTA TGG CTT CAG ACA GG-3']; β -actin [sense strand; 5'-ACA TCT GCT GGA AGG TGG AC -3'; anti-sence strand; 5'-GGT ACC ACC ATG TAC CCA GG-3'], β -actin 作为内参用来评价 ET-1 的表达。RT-PCR 反应: 各组细胞样本, 采用 Trizol 试剂一步法提取细胞总 RNA。逆转录反应依照试剂盒 TOYOBO, ReverTra Ace- α TM 进行。ET-1 的 PCR 条件: 94 °C 变性 5 min, 94 °C 30 s \rightarrow 53 °C 30 s \rightarrow 72 °C 30 s (30 个循环), 72 °C 延伸 10 min。 β -actin 反应条件同上。RT-PCR 产物进行 1.5% 琼脂糖凝胶电泳 (含 3 μL Goldview DNA 染料), 电泳完成后用 UVP 成像系统拍照, 对结果进行定性半定量分析。实验重复 4 次。

2.6 Western blot 检测 ERK1/2, NF- κ B 活性 HUVEC 接种于 60 \times 60 mm (2×10^6 个细胞/皿) 的培养皿中, 细胞完全贴壁后, 换用无血清培养基实验。各组于药物作用 2 h 后, 用 4 °C PBS 洗掉培养基, 橡皮刮收集细胞, 以 12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 10 min 离心收集细胞, 弃上清, 加 100 μL 单去污裂解液 [1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Tris-HCl (pH8.0), sodium chloride, TrionX-100, distilled water, 1 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ PMSF, 体积比为 0.5% 的 Protease Inhibitor Cocktail 和 0.5% 的 Phoshotase Inhibitor Cocktail] 冰上裂解 30 min, 时而摇动, 12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 5 min, 收集上清。将提取的各组蛋白进行 12% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺 (SDS-PAGE) 蛋白电泳。上样量 40 μg , 55 V 30 min, 95 V 90 min, 电泳后, 电转至 PVDF 膜。5% (W/V) 脱脂奶粉封闭 2 h, 分别加入鼠抗 p-ERK1/2、兔抗 ERK1/2 单克隆抗体 (1:400); 兔抗 p-NF- κ B P65 (Ser536), NF- κ B P65 (Ser536), p-I κ B- α 多克隆抗体 (1:750), 4 °C 过夜, 羊抗鼠、羊抗兔 II 抗 (1:2 000) 室温孵育 2 h。显影, 成像。ECL 化学发光液检测, 凝胶图像分析系统扫描分析, 并用测得目的条带的灰度 \times 面积表示结果。实验重复 4 次。

2.7 统计学方法 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, 分析差异的显著性, 并进一步用

Student's-two tailed-t 检验, 比较组间差异。 $P < 0.05$ 表示有显著差异。

3 结果

3.1 丹桔提取剂对 Ang II 引起的胸主动脉环收缩的影响 以 Ang II 处理, 引起胸主动脉环收缩, 以此收缩为百分之百做为对照, 观察药物的作用。加入不同浓度丹桔提取剂预处理后与对照组比较, 血管收缩率分别降低至 $(49.69 \pm 5.45)\%$, $(39.25 \pm 9.51)\%$, $(17.95 \pm 6.68)\%$, 与对照组比较 $P < 0.05$ 。同理, AT₁ 特异性阻断剂 Valsartan 可明显降低收缩率至 $(12.70 \pm 3.49)\%$, 与对照组比较 $P < 0.05$, 接近正常水平。见图 1。

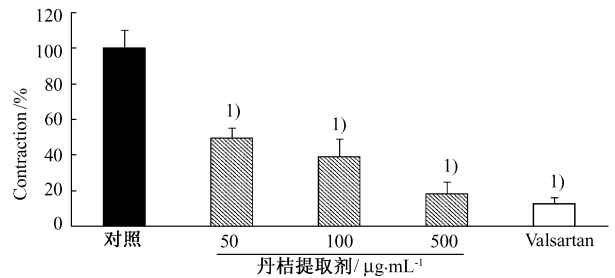


图 1 不同浓度丹桔提取剂对 Ang II 引起的胸主动脉环收缩的影响 [$\bar{x} \pm s, n=4$, 与对照组相比¹⁾ $P < 0.05$ (下同)]

3.2 丹桔提取剂对 Ang II 损伤 HUVEC 中 ET-1 mRNA 表达水平的影响 对照组用 Ang II 刺激 12 h 后, ET-1 mRNA 的表达被激活 (与空白组比较 $P < 0.05$)。加入丹桔提取剂后可浓度依赖性地对抗 Ang II 对 ET-1 mRNA 表达的诱导作用 (与对照组比较 $P < 0.05$)。Valsartan 也可明显恢复被 Ang II 所激活的 ET-1 mRNA 表达 (与对照组比较 $P < 0.05$)。见图 2。

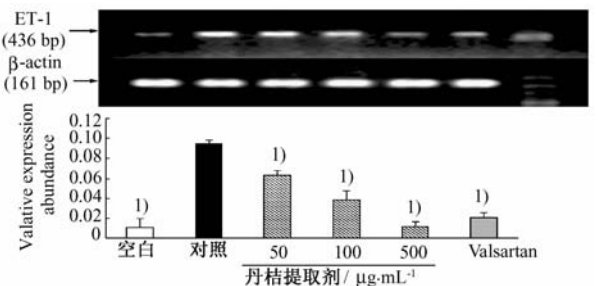


图 2 丹桔提取剂对 Ang II 损伤 HUVEC 中 ET-1 mRNA 表达水平的影响

3.3 丹桔提取剂对 Ang II 引起的 HUVEC 中 ERK1/2 活化的影响 对照组用 Ang II 刺激 2 h 后, 磷酸化 ERK1/2 表达明显增加 (与空白组比较 $P < 0.05$), 提

示 ERK 的激活。100, 500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的丹桔提取剂干预后能显著抑制 ERK1/2 磷酸化水平(与对照组比较 $P < 0.05$)。Valsartan 亦表现出抑制 ERK1/2 磷酸化的作用(与对照组比较 $P < 0.05$)。见图 3。

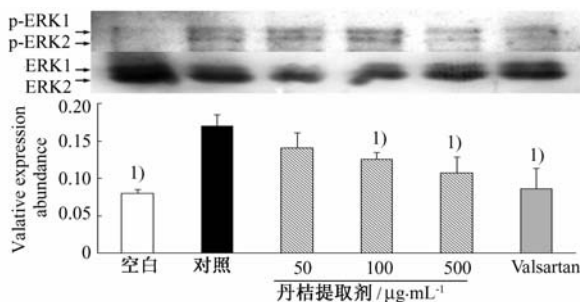


图 3 丹桔提取剂对 Ang II 引起的 HUVEC 中 ERK1/2 磷酸化的影响($\bar{x} \pm s, n = 4$)

3.4 丹桔提取剂对 Ang II 损伤 HUVEC 中 NF- κ B 激活通路的影响 对照组用 Ang II 刺激 2 h 后, NF- κ B 的抑制蛋白 I κ B- α 被磷酸化激活,继而发生泛素化蛋白水解,进而激活 NF- κ B(与空白组比较 $P < 0.05$)。100, 500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的丹桔提取剂和 Valsartan 能明显减弱 I κ B- α 磷酸化降解(与对照组比较 $P < 0.05$),见图 4(A)。从而成功地抑制了 Ang II 诱导的 NF- κ B 激活(与对照组比较 $P < 0.05$),见图 4(B)。

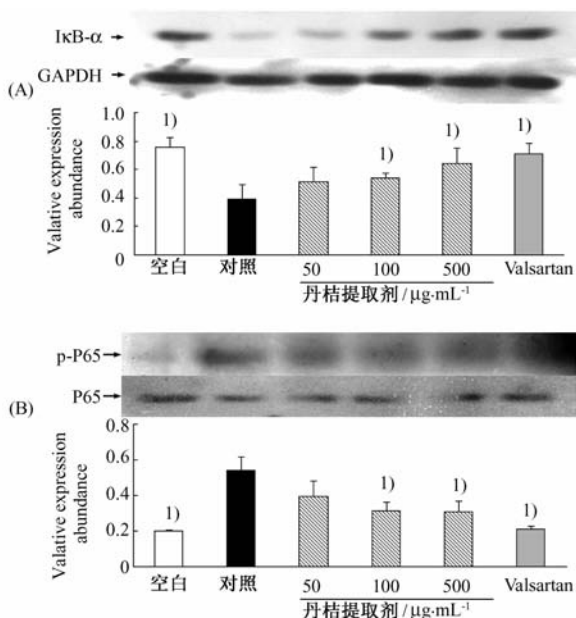


图 4 丹桔提取剂对 Ang II 损伤 HUVEC 中 NF- κ B 通路的影响($\bar{x} \pm s, n = 4$)

4 讨论

丹桔胶囊由丹参、山楂、何首乌、决明子、陈皮五味组成,方中以丹参、生山楂祛瘀活血,陈皮化痰通

络,决明子、首乌平肝滋肾。诸药配伍,药性平和,共奏活血化癖、熄风化痰、调补肝肾之功效。现代医学研究表明丹参具有抗血小板聚集、改善血液流变学、抗脂质过氧化、减少自由基生成等多种作用,可用于抗动脉粥样硬化^[1];山楂、首乌、决明子可以通过调节血清脂蛋白水平,清除自由基而起预防动脉粥样硬化^[2-3];现代医学的发展为中医药作用的客观化提供了有力的证据,也为中医药作用机制的深入研究提供了方法和手段。该研究着重探讨了丹桔胶囊抗动脉粥样硬化的作用机制。血管内皮是众多动脉粥样硬化危险因子作用的重要靶点,而内皮功能障碍是动脉粥样硬化发生发展的重要事件。因此,改善和提高血管内皮功能已成为防治动脉粥样硬化的新思路。

血管内皮可合成和释放多种内皮衍生血管活性因子,在血管自稳态调节中起着重要作用^[4]。Ang II 可直接作用于血管平滑肌细胞,与血管壁上的 AT₁ 受体结合而引起血管收缩。此外,Ang II 能加强血管膜氧化酶活性,可使血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的 NADH/ NADPH 氧化酶活性和 O²⁻ 合成增加。NO 与 O²⁻ 之间有相互作用,后者可缩短 NO 的半衰期,多种心血管疾病状态下体内 O²⁻ 生成增加, O²⁻ 再通过灭活 NO 而损害内皮细胞依赖性舒张。AT₁ 拮抗剂可通过减弱 NADH/ NADPH 氧化酶介导的 O²⁻ 的形成而提高内皮功能^[5],说明 Ang II 可通过该途径导致血管内皮功能障碍,而该作用可能是通过 AT₁ 受体介导的。初步药效实验表明,丹桔胶囊体内体外给药均增加大鼠离体后肢血管灌注量,说明其具有扩张血管的作用。该结果显示, $1 \times 10^{-7} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 Ang II 可刺激鼠离体主动脉产生血管收缩反应达峰值。丹桔提取剂和 AT₁ 特异性阻断剂缬沙坦都可显著抑制 Ang II 刺激鼠主动脉产生的收缩反应,说明其可通过扩张血管来恢复血管内皮功能。

ET-1 是迄今发现的最强的缩血管物质,对心血管及其他系统疾病的发展起重要作用。Ang II 与 ET 对心血管系统具有许多类似的作用,两者存在正反馈调节机制。Ang II 能刺激 ET-1 的产生增多,它可刺激血管细胞 ET 前体的转录和促进 ET-1 以及血管收缩剂前列腺素 H₂ 的释放,从而对血管收缩产生正反馈作用^[6]。徐蕾等^[7]证实丹桔胶囊能够降低痰癖阻络型中风先兆证患者血浆 ET-1 水平,从而减弱了

ET-1 对动脉血管的缩血管作用。本实验结果表明,给予丹桔提取剂和缬沙坦干预后,明显抑制 Ang II 诱导的 ET-1 mRNA 的表达,证明丹桔胶囊能通过抑制 ET-1 的缩血管作用来保护血管内皮功能,丹桔胶囊表现出的扩张血管现象与 ET-1 缩血管作用减弱有关。

Ang II 可以激活血管内皮细胞 MAPK 活性,引起 ERK, JNK 和 p38 MAPK 磷酸化,并通过 p38 MAPK 激活 NF- κ B^[8]。ERK 作为 MAPK 家族的一员,是细胞生长、分化与存活等过程的重要信号转导机制。Ang II 与 AT₁ 受体结合可迅速激活 ERK1/2。ERK1/2 的活化是将信号从细胞膜表面受体转导至核的关键,主要由 Raf 通过 Ras 激活。其活化后转位到核内,作用于下游的转录因子如 AP-1 (激活蛋白-1), NF- κ B (核因子- κ B), c-fos, c-jun 等,调节基因的转录。实验表明,Ang II 可通过 Ras/ Raf/MEK 通路激活内皮细胞 ERK 信号,活化 AP-1,诱导 ET-1 基因表达^[9]。说明丹桔胶囊抑制 Ang II 诱导 ET-1 mRNA 的表达,其机制与抑制 p-ERK 表达有关。

NF- κ B 参与了多种炎症相关基因的转录调节,弄清 NF- κ B 在炎症反应过程中的自身调节,对阐明一系列炎症反应的病理机制有重要作用。NF- κ B 经典调节途径认为^[10],未激活的 NF- κ B 以 p50/65-I κ B- α 二聚体形式储存于胞浆中。在外界条件刺激下,I κ B- α 发生磷酸化降解,导致 p50/65 核定位序列(NLS)暴露,NF- κ B 发生核转位,从而启动多种基因转录。该实验发现,在 Ang II 刺激下,I κ B- α 降解的同时伴随着 NF- κ B 的磷酸化激活,提示其刺激 ET-1 表达的信号是通过 ERK/NF- κ B 途径而介导。而本方提取剂预处理的细胞能够抑制 MAPK/ERK1/2 的磷酸化激活,同时能有效抑制 I κ B- α 的泛素化水解,进而减弱 Ang II 诱导的 NF- κ B 激活,揭示了丹桔胶囊制剂的抑制 ET-1 的基因表达的作用机制与阻断 ERK/NF- κ B 激活而实现的,这也进一步揭示了该制剂抑制 Ang II 引起的动脉环收缩的作用机制。

该研究以体外实验证实丹桔胶囊具有扩张血管作用,减弱 ET-1 缩血管作用,同时具有抗炎活性,达到改善血管内皮功能的目的,从而延缓动脉粥样硬

化的发生发展,减少心血管疾病的发生,也体现了中医“治病求本”的学术思想。考虑到 NF- κ B 参与了多种炎症相关基因的转录调节,而丹桔胶囊对 NF- κ B 的激活表现出显著的抑制作用,提示了该制剂可能存在的抗炎活性。有关该制剂抑制动脉粥样硬化过程中的炎症反应及相关因子的表达,还有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] 王莉,赵长云,赵国瑞,等. 复方丹参注射液加黄茂注射液治疗冠心病 58 例疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2002,9(4):252.
- [2] 刘贵京,张华云,高红旗,等. 山楂对冠心病同型半胱氨酸血症的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2002,11:1332.
- [3] 何菊英,刘松青,彭永富,等. 决明子降血脂作用机制研究[J]. 中国药房, 2003,14(4):202.
- [4] Ruschitzka FT, Nall G, Lascher TF. The endothelium in coronary artery disease [J]. Cardiology, 1997,88:3.
- [5] Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for the involvement of the rennin-angiotensin system [J]. Circulation, 1999,99: 2027.
- [6] 曾朝荣,兰永乔. 动脉内皮与心血管疾病 [J]. 中国心血管杂志, 2001,6(1):47.
- [7] 徐蕾,张钟爱,奚智蕾,等. 丹桔胶囊对痰瘀阻络型中风先兆证患者 ET-1 水平的影响 [J]. 白求恩医学院学报, 2005,04,0222:02.
- [8] Rui WG, Li XY, Mao QL, et al. Angiotensin II induced NF- κ B activation in HUVEC via the p38 MAPK pathway [J]. Peptides, 2006, 27: 3267.
- [9] Yung HH, Jin JC, Nen CC, et al. Role of reactive oxygen species sensitive extracellular signal-regulated kinase pathway in angiotensin II-induced endothelin-1 gene expression in vascular endothelial cells [J]. Vasc Res, 2004, 41: 64.
- [10] May M J, Ghosh S. I κ B kinases: kinsmen with different crafts [J]. Science, 1999,284(4): 2842271.

[责任编辑 聂淑琴]