

酒大黄对动脉粥样硬化兔血脂和 NO
及主动脉 iNOS 表达的影响

陈俊红¹,陈俊荣^{2*},牟兆新²,宋翠荣²,王欣²,王国明²

(1. 中国石油天然气集团公司中心医院,河北 廊坊 065000; 2. 沧州医学高等专科学校,河北 沧州 061001)

[摘要] **目的:**探讨酒大黄对实验性动脉粥样硬化(AS)兔血脂、血清一氧化氮(NO)含量及主动脉诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达的影响。**方法:**将健康雄性新西兰兔 32 只随机分为 4 组($n=8$):空白对照组(N 组)、AS 模型组(M 组)、酒大黄低剂量组(L 组)和酒大黄高剂量组(H 组),常规高脂饮食建立动脉粥样硬化模型。治疗给药 12 周,全自动生化分析仪检测血清脂蛋白的表达水平,硝酸还原酶法检测家兔血清 NO 水平,免疫组织化学法检测主动脉组织 iNOS 蛋白表达,半定量逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测兔主动脉组织 iNOS mRNA 的表达。**结果:**12 周末与模型组相比,酒大黄低、高剂量组血清总胆固醇(TC),低密度脂蛋白(LDL),血清 NO 含量明显下降($P<0.01$ 或 $P<0.05$),高密度脂蛋白(HDL)明显升高($P<0.01$),酒大黄高剂量组甘油三酯(TG)水平显著降低($P<0.01$)。主动脉组织 iNOS 组化染色及 iNOS mRNA 的表达均明显减弱($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。**结论:**酒大黄干预能抑制 AS 兔主动脉 iNOS 及其 mRNA 的过度表达,减少 NO 的产生,降低血脂,有利于延缓动脉粥样硬化进程。

[关键词] 酒大黄;动脉粥样硬化;血脂;一氧化氮;诱导型一氧化氮合酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)06-0160-05

Effects of Prepared Rhei Radix et Rhizoma with Wine on Serum Lipid,
Nitric Oxide and Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase
in Aorta of Atherosclerotic Rabbits

CHEN Jun-hong¹,CHEN Jun-rong^{2*},MU Zhao-xin²,SONG Cui-rong²,WANG Xin²,WANG Guo-ming²

(1. China National Petroleum Corporation Central Hospital, Langfang 065000, China;

2. Cangzhou Medical College, Cangzhou 061001, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate possible mechanisms of the intervention effects of prepared Rhei Radix

[收稿日期] 20100907(009)

[基金项目] 河北省科技攻关计划项目(07276423)

[第一作者] 陈俊红,医学硕士,中医副主任医师,现从事中药抗动脉硬化研究,Tel:0316-2073864,E-mail:zkbcjh@126.com

[通讯作者] * 陈俊荣,Tel:0317-5507813,E-mail:czyzkkk@yahoo.com.cn

[6] 周俊,浦湘渝,杨雁宾.新鲜天麻的九种酚性成分[J].科学通报,1981,26(18):1118.

[7] 肖永庆,李丽,游小琳.天麻有效部位化学成分研究[J].中国中药杂志,2002,27(1):35.

[8] Taguchi H, Yosioka I, Yamasaki K, et al. Studies on the constituents of *Gastrodia elata* Blume [J]. Chem Pharm Bull, 1981, 29(1):55.

[9] 周俊,杨雁宾,杨崇仁.天麻的化学研究 I,天麻化学成分分离和鉴定[J].化学学报,1979,37(3):183.

[10] Taguchi H, Yosioka I, Yamasaki K, et al. Studies on the constituents of *Gastrodia elata* Blume [J]. Chem Pharm Bull, 1981, 29(1):55.

[11] 黄俊华,王桂莲.天麻注射液及天麻甙药理作用的初步研究[J].中国医学科学院学报,1985,7(5):399.

[12] 林青,李秀芳,李文军,等.天麻提取物对血小板聚集的影响[J].中国微循环,2006,10(1):33.

[责任编辑 聂淑琴]

et Rhizoma with wine on serum lipid, nitric oxide (NO) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in rabbit models of atherosclerosis (AS). **Method:** Thirty-two healthy male New-Zealand rabbits were randomly divided into four groups ($n=8$): Normal control group (N), AS model group (M), low dose (L) and high dose (H) prepared Rhei Radix et Rhizoma with wine groups. After 12-week treatment, serum lipid was detected with automatic analysis device. The expressions of serum NO was detected with nitrate reductase method, and protein of iNOS was observed by immunohistochemistry method, iNOS mRNA in aortic tissue were detected by RT-PCR method. **Result:** At the end of the 12th week, compared with AS model group, levels of serum TC, LDL, and NO in L and H group were significantly decreased ($P<0.01$ or $P<0.05$), however the level of serum HDL were increased obviously ($P<0.01$). The serum levels of TG in high dose group were significantly lower than that in AS model group but no significant difference between the low dose and model group. **Conclusion:** Prepared Rhei Radix et Rhizoma with wine can reduce the expression of iNOS gene and protein in aorta vessels of experimental atherosclerotic rabbits, reduce the production of NO and levels of serum lipids. and can inhibit the progression of atherosclerosis.

[**Key words**] prepared Rhei Radix et Rhizoma with wine; atherosclerosis; serum lipid; nitric oxide; inducible nitric oxide synthase

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 发生、发展中,高脂血症所造成的动脉内皮功能损害起关键作用,这种损害可能的原因是内皮细胞 NO 代谢的异常^[1]。NO 是 L-精氨酸在 NOS 催化下生成的。NOS 包括 3 种同工酶:即内皮型 NOS (endothelial NOS, eNOS)、神经型 NOS (neuronal NOS, nNOS) 及诱导型 NOS (inducible NOS, iNOS)。前 2 种又称为结构型 NOS (cNOS),由它们催化生成的 NO 量较少,产生迅速,具有调节血压、扩张血管、抑制血小板聚集和白细胞黏附、抑制血管平滑肌细胞增殖的作用,在防止心血管疾病的发生发展方面发挥重要的保护作用^[2-3]。iNOS 则可被某些炎症介质大量诱导,诱导后产生的大量 NO 加重炎症反应对机体造成损害。因此,NO 在 AS 的发病中具有双重作用^[4]。应用选择性 iNOS 抑制剂,降低病理性 NO 的产生,能够抑制或延缓动脉粥样硬化病变的进展^[5]。近年来,国内外对中药大黄及其有效成分和复方制剂在抗 AS 方面的作用研究日趋深入^[6],大黄作为传统中药对上述环节是否有影响值得探讨,本研究旨在观察酒大黄对 AS 家兔血脂、NO 和主动脉 iNOS 表达的影响,探讨其抗 AS 作用机制。

1 材料

1.1 动物 健康雄性新西兰兔 32 只,3~4 月龄,体重 (1.5 ± 0.5) kg,由河北医科大学实验动物中心提供(合格证号 803036)。

1.2 动物饲料 标准(基础)饲料由河北医科大学动物实验中心提供。高脂饲料配方^[7]:1% 胆固醇;

15% 蛋黄粉;5% 猪油;79% 基础饲料;胆固醇、蛋黄粉购自北京鼎国生物技术有限责任公司。

1.3 药品与试剂 大黄购于沧州市药材公司,经沧州医学高等专科学校中医教研室马小允教授鉴定为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根及根茎,酒大黄:取大黄净片加黄酒 10% 喷淋均匀,稍闷后置锅内用文火微炒,取出晾干用^[8]。酒大黄经本校药剂教研室打碎过 80 目筛,呈极细粉末,与高脂饲料混匀,制成颗粒饲料喂养(每 100 g 饲料中含酒大黄 10 g)。药量根据成人常用量按体表面积折合成兔用量^[9]:酒大黄低、高剂量为 $1, 2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

总胆固醇(TC)试剂盒(批号 011808010)、甘油三脂(TG)试剂盒(批号 015908008)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(批号 013708010)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒(批号 014808008),均购自深圳迈瑞公司;NO 检测试剂盒由南京建成生物工程研究所提供(批号 20080306);兔 iNOS 抗体(批号 080318),北京博奥森生物技术有限公司;兔 SP 检测试剂盒(批号 K86922E)、DAB 显色试剂盒(批号 375230AJ),北京中杉金桥生物技术有限公司;总 RNA 极速抽提试剂盒(批号 20080506),上海飞捷生物技术有限公司;RT-PCR 试剂盒,杭州博日生物科技公司;iNOS 及内参 β -actin 引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成。

1.4 主要仪器 MINDRAY BS-220 全自动生化分析仪(深圳迈瑞公司);YD-1508A 冷冻切片机(浙江

金华益迪医疗设备厂);LEICA DFC420 型显微镜、LEICA DM2000 型显微成像系统(德国莱卡公司);Motic Med 6.0 数码医学分析系统(麦克奥迪公司);UV-2100 型紫外分光光度计(上海尤尼克仪器公司);TC-xp-G 基因扩增仪(杭州博日科技有限公司);Fine-do X3 Tanon UVP 凝胶成像系统(上海天能科技公司)。

2 方法

2.1 分组与给药 家兔适应性饲养 1 周后,随机分为 4 组,每组 8 只,即:①正常对照组(N 组)给予普通(基础)饲料喂养;②AS 模型组(M 组)给予高脂饲料喂养;③酒大黄低剂量组(L 组)喂饲高脂饲料+酒大黄粉 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;④酒大黄高剂量组(H 组)喂饲高脂饲料+酒大黄粉 $2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (相当于临床成人口服剂量的 20 倍)。上述各组家兔均分笼饲养,限食量,每兔每日 100 g,分 2 次喂饲,自由饮水,连续喂养 12 周。酒大黄低、高剂量处理组均于每日分 2 次按计算好的药量喂饲含酒大黄的高脂饲料,待食完后再给予高脂饲料补足规定食量。每周称体重 1 次调整药量。

2.2 血脂检测 实验第 12 周末禁食 12 h,取各组兔静脉血 2 mL,分离血清,按试剂盒说明测定血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量。

2.3 血清 NO 含量检测 实验 12 周末,禁食 12 h,经颈动脉穿刺取血 3 mL,待血液自凝后, $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min,分离血清。取血清 100 μL ,按 NO 检测试剂盒说明书,采用硝酸还原酶法测定血清的 NO 含量。

2.4 免疫组化法检测主动脉组织 iNOS 蛋白表达 第 12 周末实验结束,末次给药后 24 h,各组动物颈动脉放血致死,选取靠近主动脉弓处的降主动脉约 1 cm,用 4% 多聚甲醛溶液固定 36 h,常规乙醇脱水,石蜡包埋、切片,采用免疫组织化学 S-P 法,DAB 显色。光镜下观察主动脉组织 iNOS 蛋白的表达及定位,棕黄色颗粒为阳性表达。采用全自动显微照相系统分别拍摄各组图片,使用 Motic Med 6.0 数码医学分析系统分析各组图片 iNOS 阳性细胞的平均吸光度值(A)。

2.5 RT-PCR 方法检测主动脉组织 iNOS mRNA 表达 动物处死后选取靠近主动脉弓部的降主动脉约

1 cm,迅速液氮冷冻并置于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。取待检标本提取主动脉组织总 RNA,严格按照试剂盒说明书操作。基因序列查自 GenBank,应用专业引物软件 Primer Premier 5.0 设计,由上海捷瑞生物工程股份有限公司合成。iNOS 的上游引物序列为 5'-AGTTTCCCGCGTGTCCCTTCAAC-3',下游引物序列为 5'-GTCCCATCCTCTGTCCACCTCC-3',扩增产物长度为 114 bp;内参 β -actin 上游引物为 5'-GCGACCTCACCGACTACCTGATG-3',下游引物为 5'-GGCAGCTCGTAGCTCTTCTCCAG-3',扩增产物长度为 135 bp。

取总 RNA 2 μg ,按逆转录操作说明书逆转录成 cDNA;取逆转录产物 2 μL ,加入 25 μL 反应体系。iNOS 反应条件为 $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性 3 min,然后 $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性 45 s, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 复性 60 s, $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸 60 s,共循环 29 次; $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸 7 min。

各取 iNOS 和内参照 β -actin 的 PCR 产物 10 μL ,经 2% 琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色、照相并经吸光度仪扫描分析,以恒量表达的 β -actin mRNA A 为内参照进行标准校正,计算 iNOS 产物的相对量。计算公式:

$$\text{iNOS 相对量} = \frac{\text{iNOS 产物电泳条带 } A}{\beta\text{-actin 产物电泳条带 } A}$$

2.6 统计学处理 应用 SPSS11.5 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组数据间比较用单因素方差分析(F 检验),组间两两比较采用 SNK- q 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 血脂检测结果 与正常组比较,AS 模型组血清 TC,TG,LDL-C 水平显著升高($P < 0.01$),HDL-C 水平无显著性差异;与模型组比较,酒大黄低、高剂量组血清中 TC,LDL-C 含量均明显减少($P < 0.01$),HDL-C 含量均明显升高($P < 0.01$, $P < 0.05$),高剂量组血清中 TG 含量明显减少($P < 0.01$),低剂量组 TG 含量降低,但无显著性差异。见表 1。

3.2 各组家兔血清 NO 含量 第 12 周末各组兔血清 NO 检测结果:正常对照组为 $(53.88 \pm 8.82)\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,AS 模型组为 $(80.88 \pm 14.32)\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,酒大黄低、高剂量组分别为 $(62.13 \pm 9.52)\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $(66.88 \pm 8.92)\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。与正常对照组相比,模型组兔血清 NO 含量明显升高($P < 0.01$)。与模型组相比,酒大黄低、高剂量组血清中 NO 含量显

表 1 饲高脂饲料造模及给药第 12 周末各组兔血清中血脂水平 ($\bar{x} \pm s, n = 10$) mmol·L⁻¹

组别	给药剂量/g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常	—	2.27 ± 0.55 ²⁾	1.04 ± 0.32 ²⁾	0.78 ± 0.25	1.01 ± 0.23 ²⁾
AS 模型	—	18.26 ± 4.36	3.15 ± 0.94	1.03 ± 0.37	15.80 ± 3.61
酒大黄	1	12.79 ± 2.50 ²⁾	2.63 ± 0.79	3.27 ± 1.06 ²⁾	8.32 ± 1.18 ²⁾
	2	10.37 ± 2.81 ²⁾	1.81 ± 0.63 ²⁾	2.52 ± 0.83 ²⁾	7.03 ± 1.74 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

著降低 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。

3.3 各组家兔主动脉组织 iNOS 蛋白表达的免疫组织化学分析 iNOS 的阳性染色主要位于中膜的平滑肌细胞胞浆内及内膜的巨噬细胞胞浆内,呈棕黄色颗粒。正常对照组兔主动脉内膜及中膜仅见散在微量棕黄色颗粒状阳性染色物质,模型组兔主动脉内膜及中膜均可见大量呈条状及点片状的阳性染色区。酒大黄低、高剂量组兔主动脉内膜及中膜 iNOS 染色呈弱阳性,明显低于模型组。见图 1。

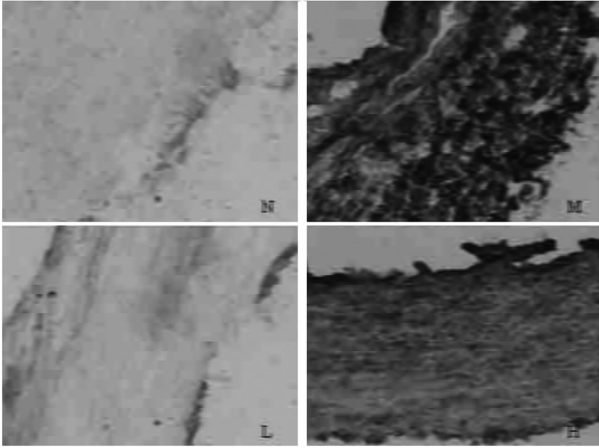


图 1 高脂饲料造模及给药 12 周各组兔主动脉组织 iNOS 表达的免疫组织化学表现 (S-P 法, DAB 染色, ×400)

N. 正常对照组; M. AS 模型组; L. 酒大黄 1 g·kg⁻¹·d⁻¹ 组;
H. 酒大黄 2 g·kg⁻¹·d⁻¹ 组

采用图像分析仪定量检测结果表明,模型组 iNOS 的表达明显高于其他 3 组 ($P < 0.01$),酒大黄低、高剂量组 iNOS 表达较模型组明显降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),酒大黄低剂量组与正常对照组之间的差异无统计学意义。见表 2。

表 2 高脂饲料造模及给药 12 周各组兔主动脉 iNOS 组织化学染色及 iNOS mRNA 表达平均吸光度 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	iNOS 阳性 染色/A	iNOS mRNA /β-actin mRNA
正常	—	0.24 ± 0.04 ²⁾	1.17 ± 0.41 ²⁾
AS 模型	—	0.43 ± 0.05	2.47 ± 0.84
酒大黄	1	0.35 ± 0.04 ²⁾	1.30 ± 0.49 ²⁾
	2	0.38 ± 0.05 ¹⁾	1.83 ± 0.61 ¹⁾

3.4 各组家兔主动脉 iNOS mRNA 表达比较 β-actin 电泳条带亮度无明显差异,正常对照组表达的 iNOS 极少,模型组 iNOS 产物电泳条带最强,产量最高,与正常组相比,模型组 iNOS 基因的表达明显增多 ($P < 0.01$);与模型组相比,酒大黄低、高剂量组均能降低 iNOS 基因的表达 ($P < 0.01, P < 0.05$)。各组兔主动脉 iNOS mRNA 表达见表 2。

4 讨论

脂质代谢紊乱,沉积于动脉内膜是导致 AS 的最主要原因,血清 TC 和 LDL-C 升高,是冠心病的主要原因独立危险因素之一,调脂治疗是抗 AS 的关键。中医学认为 AS 的形成过程可归结为痰瘀交阻、蕴结成毒、损伤脉络。清热解毒、活血祛瘀可能对 AS 发病机制相关靶点和通路有更好的作用。大黄味苦性寒,具有泻下攻积、清热泻火解毒、活血祛瘀等作用。现代药理学研究表明,大黄的有效成分黄酮、二苯乙烯苷具有减少胆固醇吸收,降低 LDL-C, HDL-C 作用。临床用大黄胶囊^[10] (生大黄粉)治疗高脂血症,能很好地降低 TC 和 TG,疗效较好。酒制大黄缓和生大黄苦寒泻下之性,免伤脾胃,减轻了腹痛等副作用,突出活血祛瘀、清热解毒的功能。本研究结果表明酒大黄能降低血中 TC 的含量,故能减少 TC 酯化过程中的副产物而减少超氧阴离子的产生,抑制脂质的氧化,起到保护内皮功能的作用。同时酒大黄能降低 LDL-C 的含量,升高 HDL-C 水平,抑制 LDL-C 氧化成 OX-LDL,预防其对血管内皮的损伤。

iNOS 是在内毒素脂多糖 (LPS) 和/或细胞因子等诱导下生成的,该酶的主要特征是产生释放大量超出生理浓度的 NO,持续时间长,活性氮氧终产物生成增多,导致脂质过氧化,细胞坏死,释放更多的炎性介质,形成内皮功能障碍→炎性介质释放→iNOS 表达增加→NO 释放过多→活性氮氧终产物形成增多→细胞坏死→炎性介质释放的正反馈环路,从而促进动脉粥样硬化的发展^[11]。

杨军珂^[12]报道,动脉粥样硬化大鼠血清 NO 浓度与血管 iNOS 活性和表达显著高于正常组。汪

波^[13]等研究发现高脂饮食饲养家兔血浆的 NO 含量增加,高脂血管组织孵育液 NO 含量增多,高脂组主动脉 iNOS 活性显著高于对照组,而 eNOS 活性显著低于对照组。李岩^[14]等从黄芩苷对炎症介质的影响角度探讨黄芩苷抗 AS 的作用机制。结果表明黄芩苷可通过下调 iNOS 基因转录和蛋白表达,降低 LPS 诱导的巨噬细胞 NO 生成,抑制炎症反应。本实验结果与上述报道一致。AS 模型组可见血清 NO 水平明显升高,酒大黄处理组血清 NO 浓度显著降低,单从含量看因不清楚血清中 NO 属于哪种类型 NO,结果无法分析.但只要综合 iNOS 基因表达的结果便很容易看出模型组主动脉组织 iNOS 蛋白及其 iNOS mRNA 表达增强,表明 NO 可能参与了喂饲高脂饮食引起的 AS 形成。说明模型组中的血清 NO 以对血管壁有损害作用的 iNO 为主,而对内皮有保护作用和对血管有舒张作用的 eNO 则相对较少,酒大黄高、低剂量组可以不同程度的降低主动脉 iNOS 蛋白及 iNOS mRNA 的表达,从而减少 iNO 合成,提示酒大黄可能通过下调 iNOS 的表达纠正 NO 代谢紊乱,从而延缓 AS 的进程。

[参考文献]

[1] Anderson T J, Meredith I T, Yeung A G, et al. The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium dependent coronary vasomotion [J]. N Engl J Med, 1995, 332 (8) : 488.

[2] Kuhlencordt P J, Hotten S, Schodel J, et al. Atheroprotective effects of neuronal nitric oxide synthase inapolipoprotein E knockout mice [J]. Arterioscler

Thromb Vasc Bi-ol, 2006, 26 (7) : 1539.

[3] 邓次妮, 沈潞华. 一氧化氮合酶/一氧化氮系统与心血管疾病 [J]. 心血管病学进展, 2007, 28 (4) : 603.

[4] Barbato J E, Tzeng E. Nitric oxide and arterial disease [J]. J Vasc Surg, 2004, 40 (1) : 187.

[5] Cai X J, Li C J, Chen L, et al. A hypothesis: adiponectin mediates anti-atherosclerosis via adventitia-AMPK-iNOS pathway [J]. Med Hypotheses, 2008, 70 (5) : 1044.

[6] 陈俊荣, 陈俊红, 王国明. 大黄抗动脉粥样硬化作用机制研究概况 [J]. 中国药房, 2008, 19 (18) : 1429.

[7] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1202.

[8] 陈莉. 生大黄与酒大黄临床功效刍议 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32 (2) : 157.

[9] 刘福英, 吕占军. 实验动物学 [M]. 北京: 中国农业科技出版社, 1997: 180.

[10] 孙志刚. 大黄胶囊治疗高脂血症 32 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 17 (6) : 3415.

[11] 孙学刚, 靖林林, 蔡宇, 等. 六味地黄丸对动脉粥样硬化小鼠 iNOS 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21 (7) : 396.

[12] 杨军珂, 吴宗贵, 郭延松, 等. 大鼠动脉粥样硬化和高脂血症一氧化氮特点的比较 [J]. 上海医学, 2003, 26 (4) : 239.

[13] 汪波, 张勇刚, 曹军, 等. 动脉粥样硬化家兔主动脉左旋精氨酸/一氧化氮途径的变化 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2001, 3 (2) : 110.

[14] 李岩, 邝枣园, 李明, 等. 黄芩苷对脂多糖诱导巨噬细胞一氧化氮和一氧化氮合酶表达的影响 [J]. 广东医学, 2010, 31 (6) : 675.

[责任编辑 聂淑琴]