

通心络胶囊对糖尿病周围神经病变模型小鼠炎症因子的影响[△]

王超^{1*}, 张会欣^{2#}, 邢邯英¹, 王杏¹, 刘敏¹, 张哲¹ (1.河北省人民医院老年医学重点实验室, 石家庄 050051; 2.河北以岭医药研究院药理室, 石家庄 050035)

中图分类号 R285;R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2621-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.09

摘要 目的:研究通心络胶囊对糖尿病周围神经病变模型小鼠炎症因子的影响。方法:将40只KK/Upj-Ay小鼠随机分为模型(纯水)组与通心络低、中、高剂量[1、2、4 g(生药)/kg]组,另选10只C57BL/6小鼠作为对照(纯水)组,ig给药,每天1次,连续12周。末次给药1 h后,测定小鼠痛觉阈值、运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV);用流式细胞仪检测血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、环氧合酶2(COX-2)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的水平;分别用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)和Western blot法检测小鼠坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1 mRNA和蛋白的表达。结果:与对照组比较,模型组小鼠痛觉阈值降低,MNCV、SNCV减慢,血清中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1水平升高,坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1 mRNA及蛋白的表达增强,差异具有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与模型组比较,通心络中、高剂量组小鼠痛觉阈值升高,MNCV、SNCV加快,血清中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1水平降低,坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1 mRNA及蛋白表达减弱;通心络低剂量组小鼠坐骨神经中COX-2、MCP-1 mRNA及IL-1 β 、COX-2、MCP-1蛋白表达减弱,差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。结论:通心络胶囊对糖尿病周围神经病变模型小鼠有一定的保护作用,其机制可能与抑制炎症因子有关。

关键词 通心络胶囊;糖尿病周围神经病变;炎症因子;小鼠;血清;坐骨神经

Effects of Tongxinluo Capsules on Inflammatory Cytokines of Mice with Diabetic Peripheral Neuropathy

WANG Chao¹, ZHANG Hui-xin², XING Han-ying¹, WANG Xing¹, LIU Min¹, ZHANG Zhe¹ (1.Key Laboratory of Geriatrics, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2.Dept. of Pharmacology, Hebei Yiling Medicine Institute, Shijiazhuang 050035, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of Tongxinluo capsules on inflammatory cytokines of mice with diabetic peripheral neuropathy. **METHODS:** 40 KK/Upj-Ay mice were randomly divided into model group (pure water), and Tongxinluo low, medium and high dose groups [1, 2 and 4 g (medicinal materials)/kg]. 10 C57BL/6 mice were selected into the control group (pure water). The drugs were given once a day for consecutive 12 weeks, ig. The pain perception threshold, motor nerve conduction velocity (MNCV) and sensory nerve conduction velocity (SNCV) were detected for the mice 1 h after the last administration of drugs. The flow cytometry was used to detect the levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), cyclooxygenase 2 (COX-2) and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in serum. Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western blot were respectively employed to detect the mRNA and protein expressions of TNF- α , IL-1 β , COX-2 and MCP-1 in the mice's sciatic nerves. **RESULTS:** Compared with control group, pain perception threshold in model group was decreased; MNCV and SNCV were slowed; the levels of TNF- α , IL-1 β , COX-2 and MCP-1 in serum were increased; the expressions of mRNA and protein of TNF- α , IL-1 β , COX-2, MCP-1 were increased, with significant differences ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Compared with model group, pain perception threshold in Tongxinluo medium and high dose groups were increased; MNCV and SNCV were increased; the levels of TNF- α , IL-1 β , COX-2 and MCP-1 in serum were decreased; the expressions of mRNA and protein of TNF- α , IL-1 β , COX-2, MCP-1 in sciatic nerves were decreased; the expressions of mRNA of COX-2, MCP-1 and protein of IL-1 β , COX-2, MCP-1 in sciatic nerves in Tongxinluo low dose group were decreased, there were statistical significant difference ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Tongxinluo capsules have certain protective effects on the mice with peripheral nerve in case of diabetes by a mechanism that may be associated with the inhibition of inflammatory cytokines.

KEYWORDS Tongxinluo capsules; Diabetic peripheral neuropathy; Inflammatory cytokines; Mice; Serum; Sciatic nerves

[△] 基金项目:十二五“重大新药创制”科技重大专项(No.2011ZX09101-004-02)

* 助理研究员,博士。研究方向:老年病。电话:0311-85988310。
E-mail:cwyx163@163.com

通信作者:正高级工程师,博士。研究方向:抗糖尿病药物。电话:0311-85901715。E-mail:hxzhang76@sohu.com

近年来大量临床研究报道,2型糖尿病常伴有多种炎症因子浓度升高,如环氧合酶2(COX-2)、白细胞介素1(IL-1)家族、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)等。糖尿病“炎症学说”已被国内外大量糖尿病专家所认可。炎症因子不仅在2型糖尿病中发挥着重要的作用,而且与糖尿病慢性并发症也有着密切的关系,如炎症因子IL-1、TNF- α 等

均参与了动脉粥样硬化、视网膜病变、肾病等糖尿病慢性并发症的发生发展^[1-3]。但是有关炎症因子在糖尿病周围神经病变(DPN)中作用的研究较少。

通心络胶囊是已上市的中药复方制剂,由人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香(制)、酸枣仁(炒)及冰片组方,具有益气活血、通络止痛之功效,临床用于冠心病、心绞痛的治疗,取得了很好的疗效。近年,通心络胶囊用于临床治疗DPN也有陆续报道^[4],通过通心络胶囊治疗后疼痛改善总有效率明显升高,神经传导速度明显增快,但其作用的具体机制尚不清楚。笔者通过研究通心络胶囊对DPN模型小鼠的改善作用、空腹血糖值(FBG)变化情况及对炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1的影响,初步探讨炎症因子与DPN的关系。

1 材料

1.1 仪器

ML880型Power Lab生理记录仪(美国AD Instrument公司);Gel Doc XR+型凝胶成像分析仪(美国Bio-Rad公司);7300型实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)仪(美国ABI公司);Epics XL型流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司)。

1.2 药品与试剂

通心络胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,批号:20110501,规格:0.26 g/粒);TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1引物均由上海生工生物工程有限公司合成;TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1试剂盒(批号:ab6671、ab9722、ab15191、ab7202)均购自英国艾博抗公司。

1.3 动物

SPF级C57BL/6小鼠10只,♂,体质量25~30 g;SPF级KK/Upj-Ay小鼠40只,♂,体质量30~40 g,均购于北京华卓康生物科技有限公司[实验动物使用许可证号:SCXK-(京)2009-0004]。

2 方法

2.1 分组与给药

将40只KK/Upj-Ay小鼠随机均分为模型(纯水)组与通心络低、中、高剂量[1、2、4 g(生药)/kg]组,另取10只C57BL/6小鼠作为对照(纯水)组。通心络低、中、高剂量组小鼠分别ig给予相应剂量的通心络胶囊,模型组和对照组ig给予等体积纯水,每日1次,连续12周。给药剂量依据人临床常用剂量进行体表面积折算而得。

2.2 小鼠FBG测定

末次给药后,禁食18 h,取血,血糖仪测定。

2.3 小鼠痛觉阈值测定

末次给药1 h后,将小鼠放在恒温(55℃)热板上,以小鼠舔足反应的潜伏期为痛觉阈值。

2.4 小鼠运动神经传导速度和感觉神经传导速度测定^[5]

末次给药1 h后,小鼠ip给予戊巴比妥钠,麻醉后,连接Power Lab生理记录仪。运动神经传导速度(MNCV)测定时将刺激电极插入小鼠右侧坐骨切迹,将2个记录电极分别插入小鼠踝部和左足底第2趾间,记录双通道复合动作电位,每次间隔1 min,重复3次取平均值。MNCV=两对记录电极间距离/两通道复合动作电位潜伏期之差。感觉神经传导速度(SNCV)测定时将刺激电极置于小鼠同侧足背,记录电极置于近端坐骨切迹处的电位。SNCV=刺激电极与记录电极间距

离/潜伏期。

2.5 小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1水平测定

末次给药1 h后,取小鼠全血,分离外周血单个核细胞,加入波佛脂(PMA)和离子霉素刺激淋巴细胞,用流式细胞仪检测,每次检测获取10 000个细胞,用Exp32软件分析血清中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1的水平。

2.6 小鼠坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1 mRNA的表达

以上实验均完成后,处死小鼠,取坐骨神经组织,提取总RNA,按试剂盒说明加样进行逆转录反应,用荧光定量PCR仪扩增。(1)TNF- α 引物,上游:5'-GAACTGGCAGAAGAG-GCACT-3',下游:5'-AGAAGAGGCTGAGACATAGGC-3',产物片段为79 bp;(2)IL-1 β 引物,上游:5'-AGCCCATCCTCT-GTGACTCA-3',下游:5'-TTTGTGTTCATCTCGGAGCC-3',产物片段为99 bp;(3)COX-2引物,上游:5'-GGAAGTCTTT-GGTCTGGTGC-3',下游:5'-TCTGCTGGTTTGAATAGTT-GC-3',产物片段为133 bp;(4)MCP-1引物,上游:5'-ACTTC-TATGCCCTCTGCTCAT-3',下游:5'-ACTGGCTGCTTGTGA-TTCTC-3',产物片段为158 bp;(5)内参照甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)引物,上游:5'-TGCTGAGTATGTCGTGGAGTC-3',下游:5'-TGCTGAGTATGTCG TGGAGTC-3',产物片段为143 bp。用7300型实时荧光定量PCR仪自带的分析软件,以相对定量值(RQ)进行统计分析。

2.7 小鼠坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1蛋白的表达

采用Western blot法测定蛋白表达。自“2.6”项下处死小鼠后,取坐骨神经组织,提取总蛋白,将半干电泳分离的蛋白转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,用脱脂奶粉封闭,加入TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1和GAPDH一抗,再加入相应的二抗,利用化学发光法显影。对条带进行扫描,分析条带中各蛋白的吸光度,以目的蛋白(TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1蛋白)和内参照(GAPDH)吸光度的比值进行统计分析。

2.8 统计学处理

测定结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 11.5软件进行ANOVA分析和Dunnett检验,组间比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组小鼠FBG的变化

与对照组比较,模型组小鼠FBG值升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络低、中、高剂量组小鼠FBG差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表1。

表1 各组小鼠FBG的变化($\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmol/L}$)

Tab 1 Changes of FBG of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmol/L}$)

组别	给药前	给药12周后
对照组	5.33 \pm 0.81	5.51 \pm 0.88
模型组	14.83 \pm 2.66*	17.54 \pm 2.79*
通心络低剂量组	14.72 \pm 2.78*	16.46 \pm 2.44
通心络中剂量组	14.64 \pm 2.61*	15.84 \pm 1.86
通心络高剂量组	14.86 \pm 2.31*	14.97 \pm 2.27

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

Note: vs. control group,* $P < 0.01$

3.2 各组小鼠痛觉阈值及MNCV、SNCV的变化

与对照组比较,模型组小鼠痛觉阈值降低,MNCV、SNCV减慢,差异有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,通心络中、高剂量组小鼠痛觉阈值升高,MNCV、SNCV增快,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),结果见表2。

表2 各组小鼠痛觉阈值及MNCV、SNCV的变化($\bar{x}\pm s, n=10$)

Tab 2 Changes in pain perception threshold, MNCV and SNCV of mice in each group($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	痛觉阈值,s	MNCV	SNCV
对照组	16.99±2.00	24.44±0.06	20.8±3.52
模型组	8.82±1.22*	5.43±1.01*	6.29±1.19*
通心络低剂量组	9.64±1.50	6.16±1.12	7.08±1.05
通心络中剂量组	11.5±1.85#	7.82±1.63#	10.14±2.09##
通心络高剂量组	12.63±2.19##	9.54±1.77##	11.86±1.75##

注:与对照组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

Note: vs. control group, * $P<0.01$; vs. model group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$

3.3 各组小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1水平的变化

与对照组比较,模型组小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1水平升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,通心络中、高剂量组小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1水平降低,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),结果见表3。

表3 各组小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1水平的变化($\bar{x}\pm s, n=3, \%$)

Tab 3 Changes of the levels of TNF- α , IL-1 β , COX-2 and MCP-1 in serum of mice in each group($\bar{x}\pm s, n=3, \%$)

组别	TNF- α	IL-1 β	COX-2	MCP-1
对照组	1.27±0.15	2.57±0.40	1.37±0.15	2.83±0.46
模型组	6.37±1.10*	10.07±1.63*	7.00±1.22*	11.03±1.74*
通心络低剂量组	4.97±0.75	8.33±0.67	5.50±0.70	9.10±1.01
通心络中剂量组	3.23±0.57#	6.93±0.91#	3.53±0.57#	7.60±0.95#
通心络高剂量组	2.27±0.42##	5.20±0.89##	2.50±0.46##	5.67±0.95##

注:与对照组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

Note: vs. control group, * $P<0.01$; vs. model group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$

3.4 各组小鼠坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1 mRNA表达的变化

与对照组比较,模型组小鼠坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1 mRNA表达增强,差异有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,通心络低剂量组小鼠坐骨神经中COX-2、MCP-1 mRNA表达减弱;通心络中剂量组小鼠坐骨神经中TNF- α 、COX-2、MCP-1 mRNA表达减弱;通心络高剂量组小鼠坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1 mRNA表达减弱,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),结果见表4。

3.5 各组小鼠坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1蛋白表达的变化

与对照组比较,模型组小鼠坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、

表4 各组小鼠坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1 mRNA表达的变化($\bar{x}\pm s, n=3$)

Tab 4 Changes of mRNA expressions of TNF- α , IL-1 β , COX-2 and MCP-1 in mice's sciatic nerves in each group($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	TNF- α mRNA	IL-1 β mRNA	COX-2 mRNA	MCP-1 mRNA
对照组	1.21±0.19	1.27±0.24	1.12±0.12	1.06±0.06
模型组	6.21±0.90*	5.20±0.79*	4.56±0.64*	3.61±0.44*
通心络低剂量组	4.98±0.64	4.41±0.45	2.82±0.72#	2.32±0.47#
通心络中剂量组	2.26±0.37##	4.25±0.91	1.96±0.36##	1.38±0.13##
通心络高剂量组	1.48±0.20##	1.85±0.16##	1.85±0.07##	1.46±0.18##

注:与对照组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

Note: vs. control group, * $P<0.01$; vs. model group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$

COX-2、MCP-1蛋白表达增强,差异有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,通心络中、高剂量组小鼠坐骨神经中TNF- α 蛋白表达减弱;通心络低、中、高剂量组IL-1 β 、COX-2、MCP-1蛋白表达减弱,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),结果见表5,蛋白表达图见图1。

表5 各组小鼠坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1蛋白表达的变化($\bar{x}\pm s, n=3$)

Tab 5 Changes of protein expressions of TNF- α , IL-1 β , COX-2 and MCP-1 in mice's sciatic nerves in each group($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	TNF- α	IL-1 β	COX-2	MCP-1
对照组	0.23±0.03	0.19±0.01	0.20±0.02	0.30±0.04
模型组	1.19±0.21*	1.08±0.18*	1.01±0.19*	1.20±0.16*
通心络低剂量组	0.93±0.14	0.71±0.11#	0.59±0.08#	0.61±0.11#
通心络中剂量组	0.56±0.07#	0.64±0.07#	0.45±0.06#	0.57±0.07##
通心络高剂量组	0.40±0.07##	0.53±0.08#	0.33±0.06##	0.43±0.07##

注:与对照组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

Note: vs. control group, * $P<0.01$; vs. model group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$

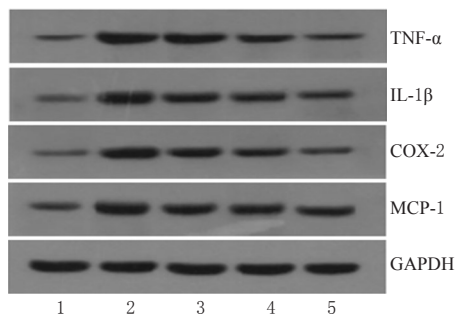


图1 各组小鼠坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和MCP-1蛋白表达图

1.对照组;2.模型组;3.通心络低剂量组;4.通心络中剂量组;5.通心络高剂量组

Fig 1 Protein expressions of TNF- α , IL-1 β , COX-2 and MCP-1 in mice's sciatic nerves in each group

1. control group; 2. model group; 3. Tongxinluo low dose group; 4. Tongxinluo medium dose group; 5. Tongxinluo high dose group

4 讨论

据相关临床报道,炎症标志物能够预测2型糖尿病的发生^[6-7],给予他汀类、非甾体类等抗炎药物后均能改善2型糖尿病患者糖代谢异常^[8-9]的现象。在糖尿病性视网膜病变患者的血液、玻璃体、房水中均发现了异常升高的炎症因子,且升高程度与糖尿病性视网膜病变的严重程度呈正相关^[10]。有研究报道,相关炎症因子可通过一系列反应,损伤肾小球内皮细胞,从而引起糖尿病、肾病等^[1]。

本实验中,笔者选用KK/Upj-Ay小鼠作为DPN动物模型^[11]。KK/Upj-Ay小鼠是一种毛色基因(Ay)突变的自发性2型糖尿病模型小鼠,表现出高饮食、肥胖、高血糖、脂质代谢紊乱和高胰岛素血症等症状。实验结果显示,DPN模型小鼠的痛觉阈值降低,MNCV和SNCV减慢;当给予通心络胶囊后DPN小鼠痛觉阈值明显升高,MNCV、SNCV明显加快,提示通心络胶囊对DPN可能有很好的改善作用。由表1可知,通心络胶囊有一定的降糖作用,但作用不明显,可见其对DPN的改善作用并不是通过降糖这条途径。

笔者在实验中发现,在DPN模型小鼠血清中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1水平,坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1 mRNA及蛋白表达均明显升高,表明全身和局部炎症因子均参与了DPN的发生发展。笔者通过进一步研究发现,通心络胶囊能够降低DPN小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1的水平和坐骨神经中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MCP-1 mRNA及蛋白的表达,表明通心络胶囊对DPN的改善可能是通过抑制炎症因子而起作用的。

现代药理研究认为,通心络胶囊组方中的人参具有降糖、扩张血管等作用^[12];全蝎、土鳖虫等具有镇痛作用。在本实验中,通心络胶囊通过降低炎症因子水平,对DPN小鼠显示出了很好的疗效,拓展了中药治疗糖尿病周围神经病变的思路。

参考文献

[1] Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(3): 393.
[2] Palomer X, Salvadó L, Barroso E, et al. An overview of the crosstalk between inflammatory processes and metabolic dysregulation during diabetic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3160.

[3] Hussain G, Rizvi SA, Singhal S, et al. Serum levels of TNF- α in peripheral neuropathy patients and its correlation with nerve conduction velocity in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2013, 7(4): 238.
[4] 葛近峰,林育红,汪莹,等.通心络胶囊治疗糖尿病周围神经病变临床疗效评价[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(10): 121.
[5] 姚鸿萍,封卫毅,魏友霞,等.大鼠坐骨神经传导速度测定的方法学考察[J]. *中国药房*, 2011, 22(1): 18.
[6] Lang JK, Cimato TR. Cholesterol and hematopoietic stem cells: inflammatory mediators of atherosclerosis[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(5): 549.
[7] Akbarzadeh M, Eftekhari MH, Dabbaghmanesh MH, et al. Serum IL-18 and hsCRP correlate with insulin resistance without effect of calcitriol treatment on type 2 diabetes[J]. *Iran J Immunol*, 2013, 10(3): 167.
[8] Almquist T, Jacobson SH, Mobarrez F, et al. Lipid-lowering treatment and inflammatory mediators in diabetes and chronic kidney disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(3): 276.
[9] Dehghan A, Pishgooei N, Salami MA, et al. Comparison between NSAID and intra-articular corticosteroid injection in frozen shoulder of diabetic patients: a randomized clinical trial[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121(2): 75.
[10] Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? [J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86(4): 363.
[11] 魏刚,王宏涛,张会欣,等.周络通胶囊对糖尿病周围神经病变模型小鼠坐骨神经细胞凋亡的保护作用研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(35): 3265.
[12] 潘爱珍,易伟民,余晓娟,等.人参总皂苷对脾虚模型大鼠的保护作用研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(39): 3682.

(收稿日期:2014-07-25 修回日期:2015-03-20)

(编辑:张静)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅