

冰片与苯扎氯铵合用对红细胞及角膜上皮细胞的损伤效应

廖南英^{1,2}, 伍海涛¹, 梁小雯¹, 刘启德¹, 宓穗卿¹, 王宁生¹ (1. 广州中医药大学临床药理研究所, 广东 广州 510405; 2. 中山大学中山眼科中心, 广东 广州 510060)

摘要: **目的** 考察冰片与苯扎氯铵合用对红细胞及角膜上皮细胞的毒性。**方法** 实验分为溶剂对照组、冰片组、苯扎氯铵组、冰片+苯扎氯铵组, 分别测定各组红细胞半数溶血浓度(HC_{50})和角膜上皮细胞半数抑制浓度(IC_{50}), 根据等辐射分析法和响应面分析法判断联合作用类型和趋势, 并观察二者合用对眼角膜上皮细胞增殖的影响。**结果** 苯扎氯铵对红细胞及角膜上皮细胞的毒性作用呈明显的量效关系, 加入冰片后能降低其 HC_{50} 和 IC_{50} 值。**结论** 冰片与苯扎氯铵对红细胞的溶血效应表现为协同作用, 冰片能增强苯扎氯铵对角膜上皮细胞的毒性作用, 受损一定程度内的细胞可恢复。

关键词: 冰片; 苯扎氯铵; 联合使用; 体外

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)03-0245-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.03.002

Studies on Toxicity of Combination of Borneol and Benzalkonium Chloride to Red Blood Cells and Corneal Epithelial Cells *in Vitro*

LIAO Nanying^{1,2}, WU Haitao¹, LIANG Xiaowen¹, LIU Qide¹, MI Suiqing¹, WANG Ningsheng¹ (1. Clinical Pharmacological Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. Sun Yat-sen University, Zhongshan Ophthalmic Centre, Guangzhou 510080 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** The *in vitro* hemolytic test and cytotoxicity test were used to study the toxicity of the combination of borneol and benzalkonium chloride to red blood cells and corneal epithelial cells. **Methods** Suspension of rabbit red blood cells and corneal epithelial cells were treated with different concentrations of borneol, benzalkonium chloride and combination of borneol-benzalkonium. Dose-response assays were firstly carried out to obtain the 50% hemolysis concentration(HC_{50}) of the individual drug group. Then isobolographic analysis and response surface analysis were used to define the type and tendency of interaction between borneol and benzalkonium chloride. The effects of the combination on the proliferation of corneal epithelial cells were also observed. **Results** The toxicity of benzalkonium chloride to red blood cells and corneal epithelial cells was dose-dependent. The curve of dose-effect showed that HC_{50} and IC_{50} of benzalkonium chloride were decreased after borneol was added. **Conclusion** Borneol and benzalkonium chloride have synergistic action on the hemolytic effect, and borneol can enhance the toxicity of benzalkonium chloride on corneal epithelial cells. The corneal epithelial cells with certain degrees of damage can recover to be normal.

Keywords: Borneol; Benzalkonium Chloride; Combination; *in vitro*

苯扎氯铵作为抑菌剂常用于滴眼液, 以防止开瓶使用后微生物的增殖和成分改变。已有大量动物和体外实验^[1]表明, 苯扎氯铵能引起眼前段结构的改

变, 包括泪膜、角膜、结膜甚至小梁网的改变, 但由于其良好的稳定性和广谱的抑菌性, 苯扎氯铵仍是滴眼液中常添加的抑菌剂。目前, 一些眼用制剂

收稿日期: 2013-12-03

作者简介: 廖南英, 女, 硕士, 研究方向: 中药有效性及安全性评价。Email: liaonanying@163.com。通讯作者: 伍海涛, 博士, 研究方向: 临床药理和眼科药理。Email: znwht@sina.com.cn。

基金项目: 广东省自然科学基金(S2011040003546); 广东省科技计划项目(2011B031700069)。

处方会加入薄荷脑、冰片、樟脑等作为清凉剂,以减轻药物对眼部的刺激性,缓解眼部的干涩、灼热感等。这些药物同时具有一定的开放生物屏障,促进药物渗透的作用^[2]。有研究^[3]证明 $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的冰片制剂在兔眼表使用不会引起眼表毒性,但尚无报道通过在体或离体试验考察冰片与抑菌剂合用的安全性^[4]。有研究^[5]表明,促渗透剂氮酮可增加抑菌剂损伤角膜上皮细胞,理论上抑菌剂也存在被冰片促渗透入角膜的可能。如果以清凉剂这类物质开放角膜等屏障来增加药物的吸收,就有可能增加苯扎氯铵的刺激性,并使其渗透入眼前房,增加眼毒性。为了解冰片与苯扎氯铵合用后的毒性作用,寻找合用时最小眼刺激性(溶血效应)的剂量范围,本实验考察冰片与苯扎氯铵合用对离体兔红细胞及体外培养的角膜上皮细胞的影响,并用等辐射分析法和响应面分析法来分析两药的相互作用类型,为眼制剂处方设计提供参考。

1 材料与方法

1.1 药物及试剂 冰片,纯度 $>95\%$,吉安市林科天然冰片厂,批号:070806;苯扎氯铵,纯度 95% ,阿拉丁试剂有限公司,批号:31869;乙醇、丙二醇为分析纯,天津市富宇精细化工有限公司;原代上皮细胞特制基础培养体系,武汉原生原代生物医药科技有限公司,批号:MED0001;细胞增殖/毒性(CCK-8)检测试剂盒,日本DOJINDO公司,批号:DJ657。

1.2 动物及细胞 新西兰大白兔,广东省医学实验动物中心,许可证号:SCXK(粤)2008-0002;大白兔眼角膜上皮细胞,武汉原生原代生物医药科技有限公司,批号:AB-CELL-0059。

1.3 仪器 KDC-220HR 高速冷冻离心机,科大创新公司;LIBROR AEL-160 电子分析天平,日本SHIMADZU公司;2300型多功能酶标仪,美国Perkin Elmer有限公司;超净工作台,苏净集团安泰公司;二氧化碳培养箱,美国Thermo公司;CKX 41倒置显微镜,日本奥林巴斯公司。

1.4 药物的配制 冰片研磨成细粉后,称取冰片细粉 150 mg 置于 50 mL 容量瓶中,先加入 5 mL 乙醇完全溶解冰片,再加入 15 mL 丙二醇混匀,最后用生理盐水或培养基定容,得到澄明的冰片母液。以相同方法配制不含冰片的上述混合溶液,作为冰片溶媒。临用前以溶媒稀释母液。称取苯扎氯铵 0.1 g 置于 10 mL 容量瓶中,以生理盐水或培养基定容。用于细

胞培养溶液均滤过除菌。

1.5 红细胞溶血实验 实验分为阴性对照组,苯扎氯铵组(剂量分别为 $1.25, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 40.0, 50.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),冰片(剂量分别为 $40, 120\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)+苯扎氯铵组(剂量分别为 $1.25, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。参照Okamoto Y等^[6]建立的方法,家兔耳缘静脉取血 10 mL ,滴入烧杯中,用竹棒迅速搅拌以除去纤维蛋白原,于 $1000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min ,弃上清,然后用生理盐水洗涤,离心3次($800\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,每次 5 min),至上清不呈红色为止,量取红细胞,加生理盐水稀释成 2% 的红细胞悬液,整个操作过程保持 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。红细胞与受试物以 $1:1$ 的比例于试管中混合,设平行管,置于 $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温水中孵育 30 min ,取出置于冰上终止反应, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 离心取上清液,用酶标仪于 540 nm 和 570 nm 处测定吸光度(A)。以生理盐水为阴性对照,蒸馏水为阳性对照,计算溶血百分率(HR)和血红蛋白变性率(HDR)。 $\text{HR} = (\text{A}_{\text{样品}} - \text{A}_{\text{阴性对照}}) / (\text{A}_{\text{蒸馏水}} - \text{A}_{\text{阴性对照}}) \times 100\%$; $\text{HDR} = (\text{A}_{575} / \text{A}_{540}) \times 100\%$ 。如 $\text{HDR} < 90$,则该物质视为血红蛋白变性阳性,统计过程中不纳入分析。

1.5.1 等辐射分析法分析冰片和苯扎氯铵相互作用类型 在等辐射图中,将冰片与苯扎氯铵单独使用时红细胞半数溶血浓度(HC_{50})标绘在X、Y轴上,相连成相加线,如果合用后强度落在该线 95% 置信限以内,表示两药作用为相加作用;如果在相加线左侧,则代表协同作用;落在右侧,则为拮抗^[7]。

1.5.2 响应面法观察冰片、苯扎氯铵不同配比的损伤效应 因素水平的选择采用Central compose design进行设计,选取预实验中低于 HC_{50} 的浓度进行二因素的中心实验设计,苯扎氯铵为 $4\sim 20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,冰片为 $21\sim 120\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,按设计方案得到的溶血率进行统计分析、曲线拟合,获得相应的曲面方程,并对拟合的效果及其有效性进行评估及优化^[8-9]。

1.6 角膜上皮细胞的毒性及增殖作用 细胞培养:兔角膜上皮细胞株置于原代上皮细胞特制基础培养体系中(含 10% 胎牛血清、 1% 细胞生长因子、 1% 双抗),在含 $5\%\text{ CO}_2$ 、 100% 湿度, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温孵育箱中培养。实验分阴性对照组、苯扎氯铵处理组、溶媒+苯扎氯铵处理组、冰片($87.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)+苯扎氯铵处理组,3组苯扎氯铵终浓度均为 $0.29, 0.44, 0.66, 0.99, 1.48, 2.22, 3.33\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,每孔加药量均为 $100\text{ }\mu\text{L}$ 。

取对数生长期的细胞，接种于 96 孔板(每孔 4×10^3 个)中，每孔 100 μL ，每组设 3 个复孔。细胞贴壁并生长至对数期时，换含有不同处理药物的培养基分别培养 1 h。弃掉药物，用 PBS 液冲洗两遍后每孔加入 100 μL 新鲜培养基和 10 μL CCK-8，放回培养箱中孵育 4 h 后，吸取培养孔内上清液，用酶标仪于波长 450 nm 处测定每孔吸光度值(A)。细胞存活率(%)=(A_{实验组}-A_{空白组})/(A_{对照组}-A_{空白组}) $\times 100\%$ ，并求半数抑制浓度(IC₅₀)。以吸掉药物重新培养的当天作为 0 时，选取细胞存活率约为 50 % 的孔作为目标孔，连续 5 d 对细胞拍照，观察生长恢复状况。

1.7 统计学处理方法 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用 SPSS17.0 统计软件，计算 HC₅₀ 和 IC₅₀，多组间比较组采用单因素方差分析，组间比较采用 *t* 检验，显著性检验水准为 0.05。响应面数据采用 Design Experte 8.0 软件进行统计和绘图。

2 结果

2.1 药物相互作用分析

2.1.1 剂量-效应关系 如图 1 所示，HC₅₀ 表示引起 50 %溶血率时对应的药物浓度。苯扎氯铵 HC₅₀ 为 $(28.89 \pm 1.11) \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，与剂量分别为 12, 40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 冰片合用后，HC₅₀ 下降至 (15.01 ± 0.63) 、 $(13.10 \pm 0.76) \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

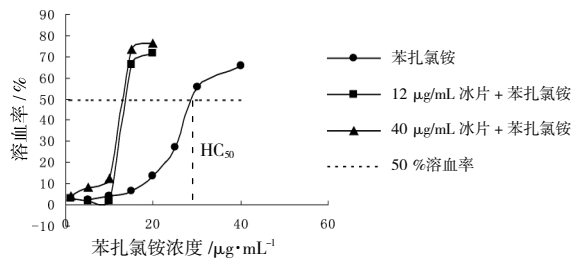


图 1 冰片与苯扎氯铵合用对 HC₅₀ 的影响
Figure 1 The effect on HC₅₀ of red blood cells after treated with drugs.

2.1.2 等辐射分析法分析结果 如图 2 所示，A、B 点分别是冰片、苯扎氯铵的 HC₅₀，C、D 点为苯扎氯铵与剂量分别为 12, 40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 冰片合用后的 HC₅₀。直线 AB 为相加线(虚线范围内为其 95 %的可信限)。C、D 落在相加线 95 %可信限左侧，可判定二者在一定范围内存在协同作用的关系^[7]。

2.1.3 响应面法分析结果 以冰片和苯扎氯铵的浓度为自变量，扣除各物质对照的溶血率为响应值。回归方程拟合为： $R1=-51.46+0.98A+12.42B+0.04AB-7.46A^2-0.55563B^2$ ，A 为冰片 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)，B 为苯扎氯

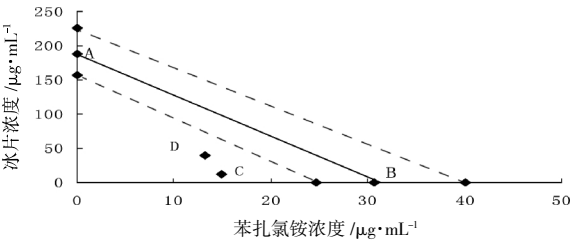


图 2 冰片和苯扎氯铵相互作用的 HC₅₀ 等辐射线图
Figure 2 Isobologram of HC₅₀ after interaction between borneol and benzalkonium chloride

铵($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。实验结果的方差分析表明，模型回归方程的 *P* 值为 0.0001，说明模型回归方程显著可靠^[10]。

表1 统计结果的方差分析表

变异来源	SS	df	MS	<i>F</i>	<i>P</i>
模型	17512.04	5	3502.41	31.45	0.0001
A	3929.461	1	3929.46	35.29	0.0006
B	2302.70	1	2302.70	20.68	0.0026
AB	1164.17	1	1164.17	10.45	0.0144
A2	2327.19	1	2327.19	20.90	0.0026
B2	8796.74	1	8796.74	78.99	< 0.0001
Residual	779.52	7	111.36		
Lock of fit	719.90	3	239.97	16.10	0.0107
Pure error	59.63	4	14.91		
Cor Total	18291.57	12			

根据回归分析结果(见表 1)，作出响应面图和等高线图。由图 3 可见冰片与苯扎氯铵合用时响应值(溶血率)明显增加，在实验剂量范围内，苯扎氯铵和冰片均可增强对方的溶血效果，凸面中心点是二者合用产生最高溶血率的浓度，冰片为 $98.82 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，苯扎氯铵为 $13.11 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

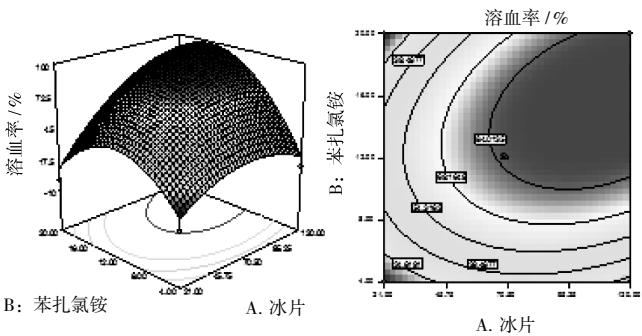


图 3 冰片与苯扎氯铵作用的响应面和等高线图
Figure 3 Response surface graphs showing interaction between borneol and benzalkonium chloride

2.2 冰片与苯扎氯铵合用对角膜上皮细胞毒性及增殖的影响

2.2.1 细胞毒性 CCK-8 法测定结果显示, 角膜上皮细胞暴露于不同浓度苯扎氯铵 1 h 后, 高浓度的苯扎氯铵可导致细胞迅速死亡脱落。溶媒对细胞存活率并无统计学意义($P>0.05$), 可排除溶媒对细胞产生影响。不同浓度苯扎氯铵溶液中加入冰片的 IC_{50} 比单用苯扎氯铵的 IC_{50} 降低($P<0.05$)。从细胞存活率来考察药物毒性, 表明冰片能增强苯扎氯铵的角膜上皮细胞毒性, 见图 4。

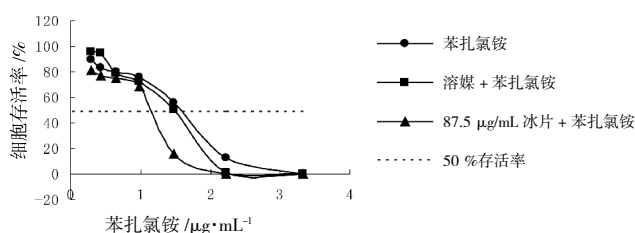


图 4 冰片与苯扎氯铵合用对兔眼角膜上皮细胞 IC_{50} 的影响

Figure 4 The effect on IC_{50} of rabbit corneal epithelial cells after treated with drugs

2.2.2 细胞增殖 受损细胞形态显微镜下可见胞质回缩, 折光性下降, 甚至细胞片状脱落和凋亡。除去药物继续培养, 受冰片 + 苯扎氯铵处理后存活率为 50 % 的细胞具有可逆性, 细胞形态和密度在培养 120 h 后可恢复至与阴性对照组接近水平, 见图 5。

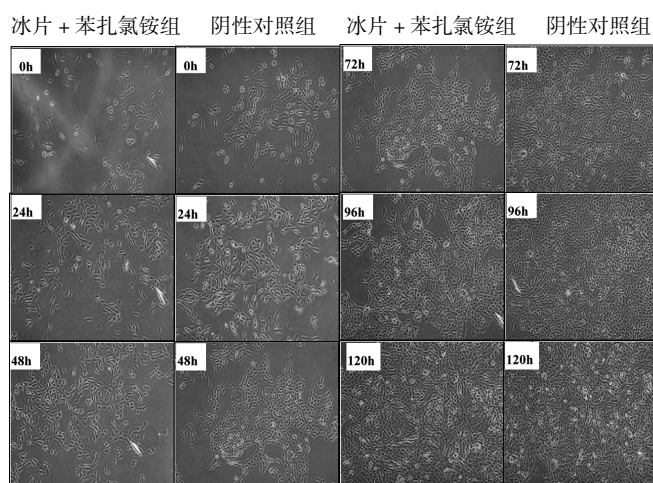


图 5 眼角膜上皮细胞形态图($\times 10$)

Figure 5 Histological features of corner at epithelial cells($\times 10$)

3 讨论

不同配比的冰片和苯扎氯铵合用后溶血实验的量效曲线左移, 红细胞 HC_{50} 降低。已有报道证明溶血实验与在体眼刺激性实验具有较好相关性^[6,11], 可以反映药物对离体细胞膜的损伤程度, 且具有灵敏

度高和操作简便的特点, 可用于研究眼科制剂刺激性等安全性检测^[12]。离体红细胞缺乏完整细胞代谢等生理功能, 角膜上皮细胞的体外实验结果更接近在体的眼表作用效果, 在眼用药物研究方面广泛运用, 包括角膜毒性、药物角膜渗透性及眼用药物吸收机制等研究^[13]。我们在角膜上皮细胞培养也得到类似的结果, 表明冰片可增强苯扎氯铵的溶血效应和角膜细胞损伤。

等辐射分析法是一种简单、精确分析药物之间相互作用的方法, 可直观地反映有效率或死亡率等为 50 % 时, 两合用药物间的关系^[7], 能定量验证药物联用后的作用类型^[14-15]。等辐射图中 HC_{50} 点均落在相加线左侧, 提示合用后溶血作用增强, 为协同效应。响应面法是一种采用多元二次回归方程拟合作用因素与响应值之间的函数关系, 解决多变量问题的一种统计方法^[10,16]。常用于各种工艺中寻找物料的最优配比。实验用响应面法更全面地考察不同配比的冰片与苯扎氯铵合用的溶血效应, 不仅验证了等辐射分析法的结论, 也直观反映冰片与苯扎氯铵合用在临床应用的浓度范围内可相互增强对方损伤效应。苯扎氯铵可通过破坏角膜上皮脂溶性屏障促进药物渗透入前房^[17], 而具有促渗透作用的冰片也可增加苯扎氯铵的吸收。本实验提示苯扎氯铵、冰片同在一个眼制剂, 或分处不同眼制剂合用时应考虑增强眼刺激性的可能。

参考文献:

- [1] Baudouin C, Labbe A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly[J]. Prog Retin Eye Res, 2010, 29(4): 312-334.
- [2] 陈艳明, 王宁生. 冰片对血脑屏障体外模型细胞间紧密连接和细胞吞饮囊泡的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24 (7): 632-634.
- [3] 吴纯洁, 黄勤挽, 齐红艺, 等. 中药冰片眼部用药的局部毒性研究[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(22): 1710-1713.
- [4] 胡士高, 俞佳, 宁黎丽, 等. 眼用制剂中添加清凉剂的思考[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(1): 38-39.
- [5] Durand Cavagna G, Duprat P, Molon Noblot S, et al. Corneal endothelial changes with azone, a penetration enhancer[J]. Lens Eye Toxic Res, 1989, 6(1-2): 109-117.
- [6] Okamoto Y, Ohkoshi K, Itagaki H, et al. Interlaboratory validation of the in vitro eye irritation tests for cosmetic ingredients(3). Evaluation of the haemolysis test[J]. Toxicol In Vitro, 1999, 13(1): 115-124.
- [7] 陈鸿, 潘宁玲, 王国林. 等辐射分析法的原理及应用[J]. 国外医学(麻醉学与复苏分册), 2004, 25(5): 267-269.
- [8] Batra J, Beri D, Mishra S. Response surface methodology based

- optimization of beta-glucosidase production from *pichia pastoris*[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2014, 172(1): 380-393.
- [9] Mead R, Pike DJ. A review of response surface methodology from a biometric viewpoint[J]. Biometrics, 1975, 31(4): 803-851.
- [10] 徐向宏, 何明珠. 实验设计与 Design- Exper、SPSS 应用[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 154-155.
- [11] 廖艳, 王雪, 张立实, 等. 溶血试验作为眼刺激试验替代方法的研究[J]. 现代预防医学, 2002, 29(4): 593-595.
- [12] 廖南英, 刘启德, 必穗卿, 等. 溶血试验替代滴眼液眼刺激性试验的可行性研究[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(6): 648-652.
- [13] 姚晨, 孙考祥, 梁娜. 角膜上皮细胞培养模型及其在眼部药物研究中的应用进展[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(23): 2147-2151.
- [14] Szumiel I, Nias AH. Isobologram analysis of the combined effects of anti-tumour platinum complexes and ionizing radiation on mammalian cells[J]. Br J Cancer, 1980, 42(2): 292-296.
- [15] Fivelman QL, Adagu IS, Warhurst DC. Modified fixed-ratio isobologram method for studying in vitro interactions between atovaquone and proguanil or dihydroartemisinin against drug-resistant strains of *Plasmodium falciparum* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(11): 4097-4102.
- [16] 王永菲, 王成国. 响应面法的理论与应用[J]. 中央民族大学学报, 2005, 14(3): 236-240.
- [17] Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka MA. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea[J]. Int J Pharm, 2008, 348(1-2): 175-178.

(编辑: 梁进权)

温阳活血方有效部位促进分化抑制因子 1 表达及抑制内皮细胞自噬性死亡的研究

白 晔¹, 李 菲¹, 黄凤媛¹, 邓柏杨², 李熙灿³, 陈东风¹, 黎 晖¹, 邓汝东¹, 周健洪¹ (1. 广州中医药大学解剖学教研室, 广东 广州 510006; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530011; 3. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510405)

摘要: 目的 探讨温阳活血方对自噬损伤内皮细胞保护作用的物质基础以及对凋亡相关因子 Activate Caspase-3、自噬相关蛋白泛素结合蛋白 P62 以及分化抑制因子 1(ID1)表达的影响。**方法** 将温阳活血方不同极性提取物(石油醚提取物、乙酸乙酯提取物、乙醇提取物和水提取物)作用于过氧化氢诱导的自噬性损伤内皮细胞模型, 应用二苯基四氮唑溴盐(MTT)法观察内皮细胞的活性, 用气相色谱-质谱联用技术(GS-MS)分析有效部位的化学成分, Western blot 法检测有效部位对 Activate Caspase-3、P62、ID1 表达的影响。**结果** 温阳活血方石油醚部位可提高内皮细胞活性; GS-MS 检测发现石油醚部位主要成分有 4-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-丁酮、3-丁烯基苯酚、Z-藁本内酯、E-藁本内酯、2, 10-冰片二醇、Z, Z-9, 12-亚油酸、6-姜酚、8-姜酚等; Western blot 检测发现, 石油醚部位能上调 ID1、P62 的表达, 抑制 Activate Caspase-3 的表达。**结论** 石油醚部位是温阳活血方对抗内皮细胞自噬性死亡的活性部位, 其通过降低内皮细胞内 Activate Caspase-3 的表达, 提高 P62 和 ID1 的表达, 以对抗内皮细胞的自噬性死亡。

关键词: 温阳活血方; 内皮细胞; 氧化应激; 自噬

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)03-0249-06

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.03.003

Studies on Active Fraction of *Wenyang Huoxue* Decoction in Promoting Expression of ID1 and Inhibiting Autophagic Cell Deaths in HUVECs

BAI Ye¹, LI Fei¹, HUANG Fengyuan¹, DENG Boyang², LI Xican³, CHEN Dongfeng¹, LI Hui¹, DENG Rudong¹, ZHOU Jianhong¹ (1. Dept. of Anatomy, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong,

收稿日期: 2013-11-18

作者简介: 白晔, 女, 博士研究生, 研究方向: 中医药保护内皮细胞。Email: EllenPai@foxmail.com。通讯作者: 邓柏杨, 医学博士。Email: dbygx11@126.com

基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金重点项目(2010GXNSFD013051)。