

痹痛消胶囊对大鼠类风湿性关节炎的作用及其机制

陈玉兴¹, 卓俊城², 黄雪君¹, 曾晓会¹, 姚楠¹, 黄丹娥¹, 甘海宁¹
(1. 广东省中医药工程技术研究院广东省中医药研究开发重点实验室, 广东 广州 510095; 2. 广州中医药大学, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 探讨痹痛消胶囊(青风藤、土茯苓、骨碎补等)对大鼠类风湿性关节炎的治疗作用及其作用的相关机制。**方法** 70 只 SD 大鼠除 10 只作为正常对照组,其余皮下注射 Freund's 完全佐剂建立类风湿性关节炎大鼠模型,造模成功后分组给药 2 周,观察给药后痹痛消胶囊高、中、低剂量对类风湿性关节炎大鼠足关节肿胀度、血清超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、白介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)含有量的影响,以及组织病理学观察。**结果** 痹痛消胶囊明显抑制类风湿性关节炎大鼠足关节肿胀度,显著降低类风湿性关节炎大鼠血清中 hsCRP、IL-1 β 和 TNF- α 的含有量,明显减轻足关节软骨病变程度。**结论** 痹痛消胶囊具有较好的治疗类风湿性关节炎作用,其作用机制可能与下调其 hsCRP、IL-1 β 、TNF- α 的含有量有关。
关键词: 痹痛消胶囊; 大鼠; 类风湿性关节炎; 血清超敏 C 反应蛋白(hsCRP); 白介素-1 β (IL-1 β); 肿瘤坏死因子 α (TNF- α); 足关节肿胀
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2016)06-1211-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.06.002

Effect of Bitongxiao Capsules against rheumatoid arthritis and its mechanism

CHEN Yu-xing¹, ZUO Jun-cheng², HUANG Xue-jun¹, ZENG Xiao-hui¹, YAO Nang¹, HUANG Dan-e¹, GAN Hai-ning¹
(1. Guangdong Provincial Engineering Technology Research Institute of T. C. M., Guangzhou 510095, China; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: AIM To observe the therapeutic effect of Bitongxiao Capsules (BTX) (*Sinomenii Caulis*, *Smilacis glabrae Rhizoma*, *Drynariae Rhizoma*, etc.) against rheumatoid arthritis (RA) and its mechanism of action. **METHODS** Seventy SD rats, except for ten rats as the control group, the rest received SC Freund's complete adjuvant to make the RA rat model. After two weeks, model rats were administered BTX high, medium and low dose. The anti-arthritic effects against RA were studied through observing the changes of paw swelling, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin 1 β (IL-1 β), and tumor necrosis factor α (TNF- α) after medication. **RESULTS** BTX could significantly inhibit RA rats paw swelling, decrease the levels of hsCRP, IL-1 β , and TNF- α in the serum of RA rats. **CONCLUSION** BTX has better therapeutic effect on RA and its mechanism may be related to the down-regulation of hsCRP, IL-1 β , and TNF- α .
KEY WORDS: Bitongxiao Capsules (BTX); rat; rheumatoid arthritis; C-reactive protein (hsCRP); interleukin 1 β (IL-1 β); tumor necrosis factor α (TNF- α); paw swelling

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)以慢性、多发性、关节肿痛为主要表现,属自身免疫疾病^[1],我国的 RA 患病率大约在 0.3% 左右^[2-3]。RA 患者易出现骨质破坏,造成不同程度的关节功能障碍和畸形,最终导致劳动力丧失。RA 表现多发、难治、预后差、危害大的特点,针对 RA 发病机制寻找有效的治疗措施具有重要意义^[4]。现阶段西医对于 RA 的治疗主要应用非甾体

收稿日期: 2015-08-31
基金项目: 广东省科技计划项目(2011B032200016)
作者简介: 陈玉兴(1971—),男,主任中药师,主要从事中药药理研究工作。Tel: (020) 83576735, E-mail: cyx89333@qq.com

类抗炎药、糖皮质激素和一些生物制剂等，临床取得了一定疗效，但亦存在不良反应较多、难以长期应用的不足。许多 RA 患者转向中医治疗，临床亦取得较好疗效。RA 在中医学属“痹症”范畴，中医中药治疗 RA 独具自身优势^[5]。中医学认为 RA 本虚标实，内因为阴阳受损、营卫不和、气血亏虚，外因为六淫邪气^[6]。痹痛消胶囊根据 RA 的内因外因经临床多年应用总结形成，组方药味有青风藤、土茯苓、骨碎补、补骨脂、杜仲、当归、三七、泽兰、甘草，具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛的功效，对中医临床“风湿痹痛”有较好的治疗作用，本实验进行了痹痛消胶囊抗大鼠类风湿性关节炎的实验研究，为痹痛消胶囊临床应用提供实验性参考依据。

1 材料与仪器

1.1 动物 SD 大鼠，由广东省医学实验动物中心提供，合格证号 44007200007843。

1.2 药物 痹痛消胶囊由广东省中医研究所制剂室制备提供，批号 140312；塞来昔布胶囊（国药准字 J20130063，Pfizer Pharmaceuticals LLC，口服，0.2 g/粒，批号 BK13CCEK079）；痹祺胶囊（国药准字 Z10910026，天津达仁堂京万红药业有限公司，0.3 g/粒，批号 301908）。

1.3 试剂 Freund's Adjuvant Complete（美国 Sigma-Aldrich 公司，批号 Lot # SLBH7316V）；ELISA Kit for Rat hsCRP、ELISA Kit for Rat IL-1 β （上海西唐生物科技有限公司，批号 1311251、1309261）；ELISA Kit for Rat TNF- α （上海博谷生物科技有限公司，批号 20130103）；甲醛（广州化学试剂厂，批号 20130409-1）；无水乙醇（天津威晨化学试剂科贸有限公司，批号 20130318）。

1.4 仪器 JJ3000 动物电子秤（常熟市双杰测试仪器厂）；BS224S 电子天平（德国 Sartorius）；HH-6 数显恒温水浴锅（金坛市富华仪器有限公司）；3K30 离心机（德国 Sigma 公司）；YLS-7A 足趾容积测量仪（山东医学科学院设备站）；Bio-RAD 680 酶标仪（美国 Bio-Rad 公司）；病理组织学切片全套设备；Olympus DP2-BSW 病理图像采集系统（日本 Olympus 公司）。

2 方法

2.1 模型制备 取 SD 大鼠 70 只，随机留取 10 只作为正常对照组，其余 60 只大鼠作为类风湿性关节炎模型组。造模型前，各大鼠用 YLS-7A 足趾容积测量仪测定造模前大鼠右后足跖正常体积。测量

后，模型组 60 只大鼠均右后足趾处皮下注射 Freund's 完全佐剂 0.15 mL 诱导 RA 大鼠模型，正常对照组 10 只大鼠同法皮下注射生理盐水 0.15 mL。造模后第 10 天，各大鼠同上法进行右后足跖体积测量，计算造模 10 d 给药前足跖肿胀度（造模 10 d 给药前足跖肿胀度 = 造模 10 d 右后足跖体积 - 造模前右后足跖正常体积）。

2.2 分组给药 造模成功后，60 只模型大鼠按足跖肿胀度分为 6 组，分别为模型对照组，塞来昔布胶囊组（36 mg/kg），痹祺胶囊组（0.324 g/kg），痹痛消胶囊高（0.972 g/kg）、中（0.486 g/kg）、低（0.243 g/kg）剂量组。各给药组按剂量灌胃给药，正常对照组、模型对照组给予等体积蒸馏水，每日 1 次，连续 14 d。

2.3 检测指标 末次给药后 1 h，各组大鼠同上法进行右后足跖体积测量，计算给药后足跖肿胀度（给药后足跖肿胀度 = 给药后右后足跖体积 - 造模前右后足跖正常体积）。测量后取血，放置，离心，取上清液，按试剂盒说明书介绍的方法检测 hsCRP、IL-1 β 、TNF- α 含量。关节组织病理学检测：取右后足跖处关节部位，大体观察后常规固定、脱钙、包埋、封片、染色，光镜观察关节病变，包括滑膜组织增生、软骨下骨质破坏和血管翳的形成。病理损伤评分分为 5 级^[7-8]：0 分为正常；1 分为轻微局部炎性细胞浸润；2 分为中度炎性细胞浸润；3 分为重度炎性细胞浸润，无软骨损伤、血管翳形成；4 分为重度炎性细胞浸润并伴有血管翳形成和（或）软骨、骨质破坏。

2.4 统计学处理 SPSS 15.0 软件统计，数据采用均数加减标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，单因素方差分析（one-way ANOVA）结果。

3 结果

3.1 痹痛消胶囊对类风湿性关节炎大鼠足跖肿胀度的影响 造模 10 d 给药前，与正常对照组比较，模型对照组，塞来昔布胶囊组，痹祺胶囊组，痹痛消胶囊高、中、低剂量组大鼠造模后足跖肿胀度均显著增大（ $P < 0.01$ ），模型对照组，塞来昔布胶囊组，痹祺胶囊组，痹痛消胶囊高、中、低剂量组之间两两比较，大鼠造模后足跖肿胀度均无明显差异（ $P > 0.05$ ）。给药 14 d 后，与正常对照组比较，模型对照组大鼠足跖肿胀度显著增大（ $P < 0.01$ ）；与模型对照组比较，痹痛消胶囊高、中、低剂量组大鼠足跖肿胀度明显减小（ $P < 0.01$ ）。见表 1。

表 1 痹痛消胶囊对类风湿性关节炎大鼠足跖肿胀度的影响 (n = 10, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Effects of Bitongxiao Capsules on paw swelling of rats with rheumatoid arthritis (n = 10, $\bar{x} \pm s$)			
组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	造模 10 d 给药前足跖肿胀度/mL	给药后足跖肿胀度/mL
正常对照组	—	0.003 ± 0.013	0.004 ± 0.017
模型对照组	—	0.563 ± 0.064 **	0.687 ± 0.107 **
塞来昔布胶囊组	0.036	0.543 ± 0.071 **	0.456 ± 0.072 ^{##}
痹祺胶囊组	0.324	0.563 ± 0.104 **	0.497 ± 0.106 ^{##}
痹痛消胶囊高剂量组	0.972	0.544 ± 0.075 **	0.405 ± 0.072 ^{##}
痹痛消胶囊中剂量组	0.486	0.564 ± 0.095 **	0.397 ± 0.072 ^{##}
痹痛消胶囊低剂量组	0.243	0.585 ± 0.102 **	0.476 ± 0.092 ^{##}

注：与正常对照组比较，***P* < 0.01；与模型对照组比较，^{##}*P* < 0.01

3.2 痹痛消胶囊对类风湿性关节炎大鼠血清 hsCRP、IL-1β、TNF-α 含有量的影响 与正常对照组比较，模型对照组大鼠血清 hsCRP、IL-1β、TNF-α 含有量均显著增加 (*P* < 0.01)。与模型对

照组比较，痹痛消胶囊高、中、低剂量组大鼠血清 hsCRP、IL-1β、TNF-α 含有量均明显减小 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 2。

表 2 痹痛消胶囊对类风湿性关节炎大鼠血清 hsCRP、IL-1β、TNF-α 含有量的影响 (n = 10, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Effects of Bitongxiao Capsules on hsCRP, IL-1β, TNF-α contents of rats with rheumatoid arthritis (n = 10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	hsCRP/(ng·mL ⁻¹)	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)
正常对照组	—	46.562 ± 7.692	268.906 ± 129.140	102.792 ± 11.948
模型对照组	—	93.749 ± 4.573 **	608.438 ± 79.416 **	228.792 ± 31.106 **
塞来昔布胶囊组	0.036	67.282 ± 4.867 ^{##}	413.125 ± 103.238 ^{##}	141.750 ± 24.200 ^{##}
痹祺胶囊组	0.324	74.196 ± 1.819 ^{##}	478.438 ± 93.808 [#]	155.542 ± 13.770 ^{##}
痹痛消胶囊高剂量组	0.972	64.540 ± 4.872 ^{##}	393.906 ± 125.133 ^{##}	138.375 ± 18.571 ^{##}
痹痛消胶囊中剂量组	0.486	68.458 ± 5.340 ^{##}	432.031 ± 149.224 ^{##}	142.167 ± 22.322 ^{##}
痹痛消胶囊低剂量组	0.243	71.277 ± 3.394 ^{##}	474.531 ± 93.921 [#]	153.542 ± 9.564 ^{##}

注：与正常对照组比较，***P* < 0.01；与模型对照组比较，[#]*P* < 0.05, ^{##}*P* < 0.01

3.3 痹痛消胶囊对类风湿性关节炎大鼠关节组织病理学的影响 关节组织病理学评分：与正常对照组比较，模型对照组大鼠关节组织病理学评分显著增大 (*P* < 0.01)。与模型对照组比较，痹痛消胶囊高、中、低剂量组大鼠关节组织病理学评分均明显减小 (*P* < 0.01)。见表 3。

面局部粗糙不平，缺失形成溃疡，软骨基质水肿，见轻度增生和炎细胞浸润。痹痛消胶囊组和塞来昔布胶组、痹祺胶囊组在病变范围和病变严重程度方面与模型组比较均有降低或减轻，组织水肿、变性、簇聚和坏死方面均轻于模型组。见图 1。

4 讨论

表 3 痹痛消胶囊对类风湿性关节炎大鼠关节组织病理学评分的影响 (n = 10, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Effects of Bitongxiao Capsules on histopathological score of rats joint with rheumatoid arthritis (n = 10, $\bar{x} \pm s$)		
组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	关节组织病理学评分/分
正常对照组	—	0.000 ± 0.000
模型对照组	—	3.200 ± 0.632 **
塞来昔布胶囊组	0.036	1.400 ± 0.516 ^{##}
痹祺胶囊组	0.324	2.300 ± 0.675 ^{##}
痹痛消胶囊高剂量组	0.972	1.700 ± 0.483 ^{##}
痹痛消胶囊中剂量组	0.486	1.700 ± 0.675 ^{##}
痹痛消胶囊低剂量组	0.243	2.200 ± 0.632 ^{##}

注：与正常对照组比较，***P* < 0.01；与模型对照组比较，^{##}*P* < 0.01

关节组织病理学照片：正常对照组大鼠关节处未出现病理改变，软骨结构完整，软骨表面光滑。模型对照组大鼠关节出现病理改变，表现为软骨表

中医认为 RA 病因是正气不足、外感寒湿，治疗应当固本培元、活血通络、清热解毒、消肿止痛，通过综合治疗整体调节达到促进患者康复的目的^[9]。

RA 活动期可见关节局部红肿、灼热疼痛，关节周围组织水肿，炎症，局部压痛，可有关节积液、活动受限或不能活动等；控制活动期发展是治疗的关键^[10]。本次实验研究的药物痹痛消胶囊是根据 RA 的内因、外因经临床多年应用总结形成，方中青风藤祛风湿、通经络，土茯苓除湿解毒、通利关节，为君；骨碎补强骨止痛、补骨脂温肾固本、杜仲补肾强筋，为臣；当归活血止痛、三七散瘀定痛、泽兰化瘀消肿，为佐；甘草调和诸药。诸药合用，共奏祛风除湿、活血通络、消肿止痛之功。临床主要用于 RA 急性活动期取得较好疗效。实验结果表明痹痛消胶囊能显著减轻类风湿性关

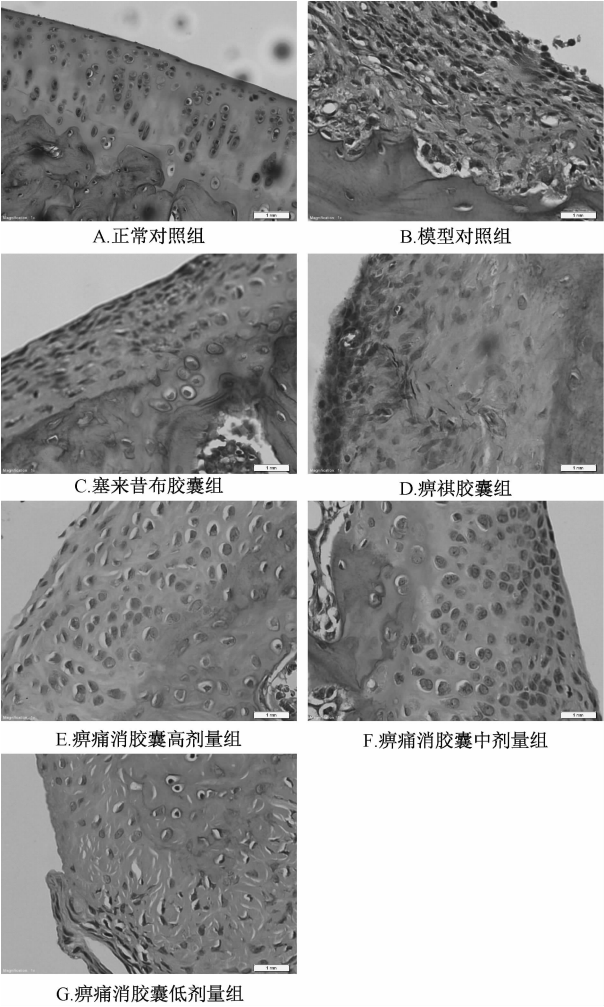


图1 痹痛消胶囊对类风湿性关节炎大鼠关节组织病理学的影响(HE, ×200)

Fig.1 Effects of Bitongxiao Capsules on joint tissue pathology of rats with rheumatoid arthritis (HE, ×200)

炎大鼠的足跖肿胀度,与临床处方多年应用结果基本一致。

RA 活动期 CRP 血清含有量显著升高,在疾病的鉴别诊断和预后判断方面均有一定的价值^[11]。本实验表明痹痛消胶囊明显降低了类风湿性关节炎大鼠血清 hsCRP 含有量,提示痹痛消胶囊可较好改善类风湿性关节炎的预后情况。

在类风湿性关节炎患者中 IL-1β 含有量明显升高,IL-1β 参与炎症、免疫反应,在形成 RA 的炎症、黏附、新生血管生成过程中起着重要作用^[12]。IL-1β 可刺激滑液和软骨细胞合成并释放前列腺素 E₂ (PGE₂) 和胶原酶,引起滑膜炎症反应、软骨基质崩解^[13],引起关节软骨的破坏。另外,IL-1β 还可以作用于内皮细胞,促进嗜中性粒细胞、巨噬

细胞和淋巴细胞的聚集,加重关节局部炎症反应^[14]。因此,抑制 IL-1β 对减轻炎症反应、改善 RA 患者症状有重要意义。本实验结果证明痹痛消胶囊能显著降低 RA 大鼠血清中 IL-1β 含有量,提示痹痛消胶囊可能通过减少促炎细胞因子的产生从而减轻 RA 大鼠足肿胀炎症反应来发挥抗 RA 的作用。

TNF-α 是启动炎症反应的关键细胞因子。TNF-α 通过刺激血管内皮细胞表达黏附分子,刺激单核-吞噬细胞和其他细胞分泌趋化性细胞因子,引起白细胞在炎症部位聚集^[15]。我们实验结果说明痹痛消胶囊能明显减少 RA 大鼠血清中 TNF-α 含有量,表明这是其治疗类风湿性关节炎有效途径之一。

组织病理学观察表明,痹痛消胶囊能明显减轻关节出现的病理学改变,减少炎细胞浸润,有利于改善 RA 患者的生活质量。

本项实验初步研究了痹痛消胶囊抗类风湿性关节炎的作用,结果令人期待,值得进一步开发应用。

参考文献:

[1] 龙小琴,马武开. 中医药治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(10): 912-914.

[2] Firestein G S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis[J]. Nature, 2003, 423(6937): 356-361.

[3] 李振彬. 中药有效成分及其配伍治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2012, 24(10): 1-4.

[4] 李君丽,孙 蕾,席忠新,等. 中药单体成分治疗类风湿性关节炎研究进展[J]. 中药材, 2012, 35(8): 1355-1360.

[5] 张嘉倩,刘淑清. 中医扶正法治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 中医药导报, 2012, 18(9): 102-104.

[6] 彭江云,狄朋桃,方春风,等. 类风湿性关节炎中医发病学初探[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(10): 857-860.

[7] 王威严,杨清锐,师健民,等. 伯氏疏螺旋体诱导大鼠类风湿性关节炎模型的建立[J]. 山东大学学报: 医学版, 2015, 53(9): 47-52.

[8] Hegemann N, Wondimu A, Ullrich K, et al. Synovial MMP-3 and TIMP-1 levels and their correlation with cytokine expression in canine rheumatoid arthritis[J]. Vet Immunol Immunopathol, 2003, 91(3-4): 199-204.

[9] 马艳苗,王永辉,李艳彦,等. 风湿宁胶囊的主要药效学研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(9): 806-809.

[10] 王守志. 草皮清痹洗剂改善类风湿关节炎急性活动期局部症状疗效观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(7): 1187-1188.

[11] 王丽琴,王 钢,王 佳,等. 联合检测多项指标在类风湿性关节炎诊断中的应用进展[J]. 中华中医药学刊, 2012,

30(10): 2237-2239.

[12] 黄明进, 罗春丽, 郭 刚, 等. 黑骨藤抗类风湿性关节炎作用及其分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 174-177.

[13] Fumiaki K, Hiroaki N, Yasuharu S, *et al.* Prostaglandin E₂ is an enhancer of interleukin-1 β -induced expression of membrane-associated prostaglandin E synthase in rheumatoid synovial fibro-

blasts[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(10): 2819-2828.

[14] Jae-Gyun J, Jong-Mook K, Hongchan C, *et al.* Effects of IL-1 β on gene expression in human rheumatoid synovial fibroblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 324(1): 3-7.

[15] 王晓玉, 张晓兰, 张 丽, 等. 四妙丸对大鼠佐剂性关节炎作用机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2889-2892.

桑酮碱对 2 型糖尿病肾病大鼠的保护作用及机制

马 志¹, 孟庆海¹, 蒯美玉¹, 林 超¹, 张亚云¹, 孙 鑫¹, 姚 远¹, 张启春^{1,2}, 卞慧敏^{1,2*}

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023; 2. 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 江苏 南京 210023)

摘要: **目的** 观察桑酮碱(桑叶总黄酮和总生物碱)对 2 型糖尿病肾病大鼠的肾功能和肾 TGF- β 1/Smad 信号通路的影响。**方法** 以高脂联合链脲佐菌素复制 2 型糖尿病肾病大鼠模型, 成模后分为模型组, 二甲双胍组, 桑酮碱低、中、高剂量组, 另设正常空白组 10 只。灌胃给药, 12 周后测定各组大鼠空腹血糖及 24 h 尿量, 尿液中白蛋白、肌酐的含量; 取血测定血清肌酐、尿素氮, 并计算肌酐清除率; HE 染色观察肾脏形态学的变化; Western bolt 方法测定 TGF- β 1、Smad2/3、p-Smad2/3、IV 型胶原 (CoIV)、E 钙黏蛋白 (E-Ca) 的蛋白表达水平; real time PCR 方法检测 *Tgfb1*、*CoIV* 和 *E-Ca* 的 mRNA 表达水平。**结果** 桑酮碱给药组能够显著降低糖尿病肾病大鼠空腹血糖、24 h 尿量、尿白蛋白含量及肌酐清除率, 改善肾脏组织病理损伤, 下调 TGF- β 1、p-Smad2/3、CoIV 的表达, 上调 E-Ca 表达。**结论** 桑酮碱能延缓 2 型糖尿病大鼠早期肾病并发症的发生, 其机制与调节肾脏 TGF- β 1/Smad 信号通路有关。

关键词: 桑酮碱; 糖尿病肾病; 肾小球滤过率; TGF- β 1/Smad 通路

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2016)06-1215-06

doi:10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2016. 06. 003

Effect of Sangtongjian mixture on rats with type 2 diabetic nephropathy

MA Zhi¹, MENG Qing-hai¹, KUAI Mei-yu¹, LIN Chao¹, ZHANG Ya-yun¹, SUN Xin¹, YAO Yuan¹, ZHANG Qi-chun^{1,2}, BIAN Hui-min^{1,2*}

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Jiangsu Provincial Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medicine, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the effect of Sangtongjian mixture (total flavones and alkaloids from *Morus alba*) on rats with type 2 diabetic nephropathy (DN) and on TGF- β 1/Smad pathway and its mechanism of action. **METHODS** SD rats induced by the combination of STZ and high fat diet were established as the DN model. The DN rats were divided into model group, metformin group, low-, middle-, and high-dose Sangtongjian mixture groups. Ten normal rats were set as the control group. Each treatment group was orally given the corresponding agents for twelve weeks. The levels of fasting blood glucose, 24 h urine volume, urinary albumin, urine creatinine

收稿日期: 2015-12-30
基金项目: 江苏高校优势学科建设工程资助项目 (PAPD); 国家自然科学基金 (81072985, 81573529)
作者简介: 马 志 (1990—), 女, 硕士生, 从事中药心血管药理的研究。Tel: 18351895531, E-mail: 609438966@qq.com
* 通信作者: 卞慧敏 (1958—), 女, 研究员, 博士生导师, 从事中药心血管药理的研究。Tel: 13851495212, E-mail: hmbian@sina.com