

## 丹参素心血管作用机制的研究概况

张宁<sup>1</sup>, 苏瑾<sup>2</sup>, 金磊<sup>1</sup>, 邹豪<sup>1</sup>, 张川<sup>1</sup> (1. 第二军医大学药学院新药研究中心, 上海 200433; 2. 上海杨浦区殷行社区卫生服务中心, 上海 200438)

**摘要** 丹参素是从中药丹参中提取的一种水溶性酚酸类化合物, 具有多种药理活性, 尤其对心血管系统具有明显的保护作用。本文从清除氧自由基、调节钙平衡、保护线粒体和调节炎性细胞因子等方面, 对丹参素心血管系统的药理作用机制作一综述。

**关键词** 丹参素; 心血管; 药理作用机制

**中图分类号**: R937.71

**文献标识码**: A

**文章编号**: 1006 - 0111(2009)06 - 0404 - 04

丹参为唇形科植物丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bge) 的干燥根及根茎, 始载于《神农本草经》。其性微寒, 味苦, 具有祛瘀止痛, 活血通经, 清心除烦之功效, 临床上广泛用于心绞痛、心肌梗死、中风等心脑血管疾病的治疗。研究表明, 丹参的化学成分主要由脂溶性成分和水溶性成分组成。在中国民间, 丹参常以汤剂入药, 所以水溶性成分引起了人们的关注。丹参素是丹参中的一种水溶性成分, 国内外的研究发现, 丹参素具有多种药理活性, 尤其对心血管系统具有明显的保护作用<sup>[1~4]</sup>, 并对它的作用机制做了广泛而深入的研究。本文主要对丹参素对心血管系统的药理作用机制作一综述。

药理学研究表明, 丹参素具有扩张冠脉<sup>[5]</sup>, 抗凝血<sup>[6]</sup>, 抗心肌缺血缺氧<sup>[7]</sup>, 抗心肌缺血再灌注损伤<sup>[8]</sup>, 抗心律失常<sup>[9]</sup>, 抗心肌肥大<sup>[10]</sup>, 抗血栓<sup>[11]</sup>等多种药理作用。其作用机制非常复杂, 相互联系又互成因果, 大致可归纳为以下几个方面:

### 1 清除氧自由基, 抗氧化损伤

氧自由基是机体内氧分子的不完全代谢产物, 主要包括超氧阴离子 ( $O_2^{\cdot-}$ )、过氧化氢 ( $H_2O_2$ )、羟基自由基 ( $HO\cdot$ )、烷自由基、烷氧基和烷过氧基、脂质过氧化物自由基等, 其中  $O_2^{\cdot-}$  在生物体内广泛存在, 是诱发自由基连锁反应的启动环节, 其性质极不稳定, 可以不断生成新的活性氧;  $OH\cdot$  则是危害最大的自由基。自由基氧化应激可损伤 DNA、蛋白质、脂质等生物分子, 是心肌缺血再灌注损伤的重要环节<sup>[12]</sup>, 对心血管系统可造成血管内皮细胞损伤, 心肌线粒体结构和功能的破坏, 以及激活血小板并

使之与白细胞黏附从而形成血栓<sup>[13,14]</sup>等。因此, 许多心脑血管疾病的发生发展与氧自由基损伤密切相关。

大量实验证实, 丹参素是一种强抗氧化剂。Zhao 等<sup>[15]</sup>通过实验证明, 丹参素具有清除自由基, 抗氧化损伤的活性, 可清除羟基自由基 ( $HO\cdot$ ), 超氧离子自由基 ( $O_2^{\cdot-}$ ), 二苯代苦味酰肼 (或 1,1-二苯基苦基苯肼, DPPH) 自由基, ABTS [2,2-联氮-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)] 自由基, 且其清除能力大于维生素 C, 对过氧化氢导致的人静脉血管内皮细胞损伤的保护作用也与抗氧化活性有关。苏晓华等<sup>[16]</sup>用  $HO\cdot$  产生体系 ( $FeSO_4$  抗坏血酸) 直接损伤大鼠心肌线粒体的模型, 发现丹参素对线粒体 ADP/O、呼吸控制率、细胞色素氧化酶活性有保护作用, 说明丹参素能减轻  $HO\cdot$  的损伤, 保护线粒体结构和功能的相对稳定。

### 2 作用于离子通道, 调节胞浆内钙平衡

当心肌缺血时, 组织能量代谢障碍, ATP 生成减少, 再灌注后恢复了能量供应, 促进  $Na^+ - Ca^{2+}$  交换, 使细胞外钙大量内流, 造成胞浆内钙超载, 钙超载可激活钙敏感的蛋白水解酶、磷酸酶、核酸内切酶等, 造成细胞膜水解, 细胞骨架和核酸分解, 导致细胞损伤或死亡。大量外钙内流, 还可引起血管平滑肌收缩, 冠脉痉挛, 微循环障碍, 进一步加重心肌缺血。

丹参素调节胞浆内钙平衡主要通过抑制钙通道, 激活钾通道以及抑制钠通道而起作用。

**2.1 抑制钙通道** 丹参素抗心肌缺血的作用机制之一就是舒张冠脉, 其冠脉舒张作用与阻滞钙内流有关。Lan 等<sup>[5]</sup>通过大鼠离体冠状动脉灌注实验证明, 丹参素对大鼠冠状动脉有明显的舒张作用, 这种舒张作用大部分是通过阻滞血管平滑肌细胞钙内流而产生。钱卫民<sup>[17]</sup>研究丹参素对豚鼠心肌细胞膜

基金项目: 上海市科委 2008 中药现代化专项 (编号 08DZ1970802)。

作者简介: 张宁 (1983-), 女, 硕士研究生。E-mail: zhangningpham@163.com。

通讯作者: 张川。E-mail: zhangchuan@smmu.edu.cn

L型钙通道的影响,在离子通道水平证明丹参素对L型钙通道电流具有明显的阻断作用。费丽萍<sup>[18]</sup>采用钙荧光探针 Fura-2半定量分析,发现丹参素通过抑制红细胞膜上的电压依赖钙通道,抑制 KCl激发的钙内流,使红细胞内游离钙浓度降低。朱甫祥等<sup>[19]</sup>研究发现氧反常时心肌细胞发生明显的钙超载,丹参素对氧反常时细胞内钙超载具有一定的防治作用。

**2.2 抑制钠通道** 心肌细胞的电生理研究表明,心肌缺血后,导致细胞内  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换作用的反转<sup>[20]</sup>,即细胞外的无氧代谢导致细胞内 pH值降低,引发细胞内  $\text{Na}^+$ 超载,过多的  $\text{Na}^+$ 进入细胞内,为了排出细胞内过多的  $\text{Na}^+$ ,细胞内的游离  $\text{Ca}^{2+}$ 增加,导致钙超载的发生。因此,抑制  $\text{Na}^+$ 超载从而从根本上阻断钙超载的发生具有重要意义。赵艳威等<sup>[21]</sup>采用全细胞膜片钳技术证明丹参素可明显降低快  $\text{Na}^+$ 通道的开放程度及  $\text{Na}^+$ 内流的速度,抑制钠电流的幅值,对豚鼠心室肌细胞钠通道电流具有明显的抑制作用,并呈剂量依赖性。

**2.3 激活钾通道** 钾通道有很多类型,每种类型又有很多亚型,其中与心血管系统有关的钾通道主要有:  $\text{Ca}^{2+}$ 敏感钾通道 ( $\text{K}_{\text{Ca}}$ )、ATP敏感钾通道 ( $\text{K}_{\text{ATP}}$ )、内向整流钾通道 ( $\text{K}_{\text{R}}$ )、延迟整流钾通道 ( $\text{K}_{\text{V}}$ )等。其中,  $\text{Ca}^{2+}$ 敏感钾通道又称钙激活钾通道 (calcium activated potassium channels,  $\text{K}_{\text{Ca}}$ ),是冠脉平滑肌上最主要的外向电流通道,与冠脉的舒张紧密相关<sup>[22]</sup>。目前的研究表明,丹参素可激活  $\text{Ca}^{2+}$ 敏感钾通道。张洁等<sup>[23]</sup>应用膜片钳技术证明丹参素对原代培养猪冠脉平滑肌细胞高电导的  $\text{K}_{\text{Ca}}$ 具有明显的激活作用,其激活的特点是:通过减少平均关闭时间来增加通道开放概率;增加膜片通道开放数量;对单通道电导无明显变化。激活的途径可能为通过受体机制,经一系列胞内过程如第二信使的介导完成的间接激活。此研究从单个钾通道水平揭示了丹参素扩张冠脉的机制。Lam等<sup>[15]</sup>在大鼠离体冠状动脉灌注实验中发现,用  $\text{Ca}^{2+}$ 敏感钾通道抑制剂 TEA (10 mM) 孵育后,可部分阻断丹参素对血管环的舒张作用,说明丹参素对大鼠冠状动脉的舒张作用除大部分是通过阻止血管平滑肌细胞钙内流产生的以外,尚有一部分贡献来自于钾通道的开放。

由于离子通道类型复杂,对丹参素具体作用于哪种类型的离子通道以及如何发挥作用的尚不十分清楚,所以丹参素对离子通道的作用有待进一步研究。而且,心肌胞浆游离钙离子的周期性变化是靠心肌质膜和细胞器膜上的多种钙转运系统共同维持的,除了与细胞内外离子的交换有关外,心肌肌浆网

在调节胞浆游离钙中也起关键作用。但丹参素对肌浆网内贮钙释放的研究目前尚未见报道。

### 3 保护线粒体,调节能量代谢

线粒体是细胞内一个重要的细胞器,是细胞进行呼吸、电子传递、三羧酸循环和氧化磷酸化的场地,是产生能量的场所;在细胞凋亡中,线粒体起着中心调控作用,从某种意义上讲,线粒体可以决定细胞的生存与死亡<sup>[24]</sup>。丹参素对由缺氧、缺糖、自由基、钙超载及缺血再灌注引起的心肌线粒体损伤均有明显的保护作用<sup>[25~27]</sup>。目前的报道表明,丹参素主要从以下两个方面保护线粒体,并调节能量代谢:

**3.1 维持线粒体膜电位** 线粒体膜电位 (MMP)的正常维持是线粒体进行氧化磷酸化产生 ATP的先决条件,是保护线粒体功能所必需。庞鹤等<sup>[25]</sup>观察丹参素对细胞缺氧、缺糖损伤时线粒体膜电位和凋亡的影响,发现丹参素可抑制缺氧、缺糖损伤所致的线粒体膜电位的降低,稳定线粒体膜电位,改善缺氧、缺糖损伤所致的线粒体氧化磷酸化功能障碍,从而调节细胞能量代谢,抑制细胞凋亡的发生。

**3.2 保护线粒体 ATP酶合成活性** 心肌缺血再灌注和氧自由基可使线粒体  $\text{H}^+ - \text{ATPase}$ 水解活性明显升高、合成活性明显下降,丹参素可以防止  $\text{H}^+ - \text{ATPase}$ 水解活性升高,合成活性下降,显示出良好的保护作用<sup>[26,27]</sup>。

线粒体不仅是能量产生的场所,也是自由基产生的场所,机体 95%以上的氧自由基都来自线粒体的呼吸链,电子传递过程中的单电子漏给分子氧是氧自由基生成的主要原因;复合物 I和 III是其产生的主要部位,Q循环反应中的 QH或还原性细胞色素 b566是单电子漏出的主要电子供体<sup>[28]</sup>。可见,只有阻断单电子漏给分子氧才能从根本上阻断氧自由基的生成,保护线粒体的结构和功能,但是,目前对丹参素保护线粒体的研究主要从对已生成的自由基的清除及维持线粒体正常功能的必需条件入手,而对丹参素能否阻断单电子漏给分子氧从而从根本上阻断自由基产生的研究尚无报道。

### 4 调节炎性细胞因子,维持心血管系统的正常结构和功能

缺血再灌注极大地增加中性粒细胞在微血管中的积聚,当中性粒细胞迁出血管浸润到缺血组织,可快速导致炎性细胞因子的表达,如 TNF、L-1、L-6、L-8、L-10等,它们之间相互诱生、相互协同,可损伤血管内皮细胞,促进血栓的形成,并引发其他的细胞因子的释放,细胞间黏附分子表达的上调以及免疫反

应成分的变化<sup>[29]</sup>。血栓形成后,富血小板的血栓部位聚集的白细胞通过呼吸爆发产生的大量氧自由基、溶蛋白酶及细胞激动素等也会造成组织坏死<sup>[30]</sup>。丹参素对由过氧化氢、高半胱氨酸引起的内皮细胞损伤有保护作用<sup>[31,32]</sup>,并能降低由肿瘤坏死因子导致的血管内皮细胞通透性增加<sup>[33]</sup>。主要通过以下环节阻断炎症细胞因子对心血管系统的损害:

**4.1 下调 CD40分子的基因表达** CD40分子及其配体是免疫和炎症反应中重要的信号传导系统,能诱导内皮细胞表达细胞粘附分子,炎症细胞因子及组织因子等,在动脉粥样硬化中具有重要作用<sup>[34]</sup>。Yang等<sup>[31]</sup>的实验表明,丹参素通过下调 CD40分子的基因表达,抑制炎症的发生,从而对过氧化氢引起的内皮细胞的损伤有保护作用。

**4.2 抑制内毒素诱导的炎症细胞因子的释放** 内毒素是 TNF- 和其他致炎性介质最强的诱导物,极少量的内毒素就能引起 TNF- 分泌。王文俊等<sup>[35]</sup>用生物学方法观察丹参素对单核吞噬细胞的调节作用,发现丹参素能抑制由内毒素诱导的 TNF-、L-1、L-6、L-8的大量释放。

**4.3 抑制细胞粘附分子的表达** 姜开余等<sup>[11]</sup>考察丹参素对血小板、白细胞和血管内皮细胞表达各种细胞粘附分子的影响,研究结果表明丹参素可抑制白细胞粘附聚集,抑制血管内皮细胞和粒细胞表达细胞粘附分子,对 TNF- 诱导的 VCAM-1、E-selectin表达产生明显的抑制作用,说明丹参素对细胞因子活化内皮细胞有抑制作用,从而有利于保护血管内皮,减少白细胞的粘附。

**4.4 抑制血栓的形成** 丹参素能明显抗体外血栓形成,抑制血小板的聚集,使血小板流动性显著增加,这与丹参素提高机体抗凝和纤溶活性,提高血小板内 cAMP水平,抑制血栓素 A<sub>2</sub>、前列腺素等缩血管类物质的合成有关<sup>[6]</sup>。

**4.5 增强机体的免疫功能** 王文俊等<sup>[36]</sup>的实验进一步证明,丹参素不仅能使 TNF-、L-1、L-6、L-8等炎症细胞因子减少,还能使 L-2、干扰素等抗炎细胞因子增多,使炎症因子与抗炎因子间的不平衡趋向于平衡,从而增强机体免疫的功能。

## 5 总结

心血管系统疾病与自由基产生、能量代谢障碍以及钙超载等因素之间有密切关系。首先,心血管疾病发生时大量钙离子内流是一种能量依赖过程,而自由基产生也与能量代谢异常密切相关。线粒体是心肌能量代谢的主要细胞器,也是自由基产生的重要场所。其次,能量代谢障碍和自由基损伤是互

为因果的两大因素,能量代谢障碍是自由基产生的基础,自由基可加重能量代谢障碍,能量代谢障碍是再灌注损伤的始动环节,自由基是直接引起损伤的主要因素。再次,钙超载和自由基损伤也是互成因果的两大因素,钙超载后细胞膜结构的变化使其对氧自由基损伤的敏感性增加,大量氧自由基对膜结构的破坏作用是引起钙超载的因素之一。最后,自由基产生、能量代谢障碍及钙超载的结果,必将引发机体自体活性物质如炎症细胞因子的反应,炎症细胞因子的过度表达,必将导致心血管系统结构和功能的病变。

综上所述,心血管疾病是一个多环节、多因素、多途径损伤复杂的病理生理过程。而丹参素对上述各个发病环节都有一定的干预和调节作用,具有多靶点、多向调节、防治结合的特点,有望成为一种有效的预防和治疗心血管疾病的药物。由于心血管系统疾病病因复杂,丹参素的某些确切作用机制及作用位点尚不完全清楚,仍需要进一步研究。

## 参考文献:

- [1] Wang CY, Ma HL, Liu JT, *et al* Protective effect of salvianic acid A on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rats[J]. *Bio Pharm Bull*, 2007, 30(1): 44.
- [2] Wang XJ, Xu JX. Salvianic acid A protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against MPP<sup>+</sup>-induced cytotoxicity[J]. *Neuroscience Research*, 2005, 75: 129.
- [3] Han JY, Horie Y, Fan JY, *et al* Potential of 3,4-dihydroxyphenyl lactic acid for ameliorating ischemia-reperfusion-induced microvascular disturbance in rat mesentery[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(1): G36.
- [4] Chan K, Chui SH, Ha WY, *et al* Protective effects of Danshensu from the aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) against homocysteine-induced endothelial dysfunction [J]. *Life Sciences*, 2004, 75: 3157.
- [5] Lam FFY, Yeung JHK, Chan KM, *et al* Relaxant effects of danshen aqueous extract and its constituent danshensu on rat coronary artery are mediated by inhibition of calcium channels[J]. *Vascular Pharmacology*, 2007, 46: 271.
- [6] 顾扬洪,张彩英,黄桂秋. 丹参和丹参素对牛内皮细胞抗凝和纤溶功能的影响 [J]. *上海第二医科大学学报*, 1990, 10(3): 208.
- [7] Wu L, Qiao H, Li Y, *et al* Protective roles of puerarin and Danshensu on acute ischemic myocardial injury in rats[J]. *Phytotherapy*, 2007, 14: 652.
- [8] 李向青,马丽英,朱世军,等. 离体大鼠心肌缺血再灌注损伤中高能磷酸化化合物的时相变化及丹参素的保护作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 1996, 12(3): 270.
- [9] 孙可青,徐长庆,王新一,等. 丹参素的抗心律失常作用及其电生理机制的研究 [J]. *中国中医药科技*, 2000, 7(3): 171.

(下转第 447页)

- [2] Kolasa T, Miller M J. Synthesis of the chromophore of pseudobactin, a fluorescent siderophore from pseudomonas[J]. J Org Chem, 1990, 55: 4246.
- [3] 谢小军. 铁载体 细菌营养竞争的有力武器 [J]. 微生物学通报. 2007, 34 (5): 1026
- [4] 陈绍兴, 谢志雄. 铁离子对荧光假单胞菌生长及产铁载体的影响 [J]. 江苏农业科学. 2008, 4: 294.
- [5] Bethuel Y. Chemistry and biology of anachelin and derivatives [D]. Swiss Federal Institute of Technology, Zürich, 2005.
- [6] Zurcher S, Wackerlin D, Bethuel Y. Biomimetic surface modifications based on the cyanobacterial iron chelator anachelin [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128 (4): 1064.

收稿日期: 2009-04-03

## (上接第 406页)

- [10] Pan GJ, Wang XL. Effect of Radix Salviae Miltiorrhizae (RAM) on myocardial hypertrophy in rat model of overloading pressure [J]. Molecular Cardiology of China, 2007, 7(1): 34.
- [11] 姜开余, 顾振纶, 阮长耿. 丹参素对 CD11b、P-selection、ICAM-1、VCAM-1、E-selection 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2000, 16(6): 682.
- [12] Simpson PJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial ischemia and reperfusion injury [J]. J Lab Clin Med, 1987, 110(1): 13.
- [13] Wems SW, Lucchesi BR. Myocardial ischemia and reperfusion: the role of oxygen radicals in tissue injury [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 1989, 2(6): 761.
- [14] 苏晓华, 梁殿权, 王孝铭. 丹参素 (DS-182) 对大鼠心肌线粒体氧自由基损伤的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 1992, 8(2): 122.
- [15] Zhao GR, Zhang HM, Ye TX, *et al* Characterization of the radical scavenging and antioxidant activities of danshensu and salvianolic acid B [J]. Food and Chemical Toxicology, 2008, 46: 73.
- [16] 苏晓华, 王孝铭, 朱世军, 等. 大鼠心肌缺血再灌注线粒体跨膜电位及 ATPase 合成活性的变化 [J]. 中国病理生理杂志, 1996, 12(2): 190.
- [17] 钱卫民, 邓春玉, 薛玉梅, 等. 丹参素对豚鼠心室肌细胞 L-型钙通道的影响 [J]. 岭南心血管病杂志, 2002, 8(4): 276.
- [18] 费丽萍. 丹参素对红细胞游离钙的作用 [J]. 长治医学院学报, 1997, 11(2): 106.
- [19] 朱甫祥, 刘国美, 杨志宏, 等. 氧反常心肌细胞内游离钙浓度的变化及丹参素和 SOD 的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1999, 15(10): 877.
- [20] Tani M, Neely JR. Role of intracellular  $\text{Na}^+$  in  $\text{Ca}^{2+}$  overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts: Possible involvement of  $\text{H}^+$ - $\text{Na}^+$  and  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchange [J]. Circ Res, 1989, 65(4): 1045.
- [21] 赵艳威, 谢文利, 孙文军, 等. 丹参素对豚鼠心室肌细胞钠电流的影响 [J]. 武警医学院学报, 2005, 14(4): 256.
- [22] Nelson MT, Brayden JE. Regulation of arterial tone by calcium-dependent  $\text{K}^+$  channels and ATP-sensitive  $\text{K}^+$  channels [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 1993, 7(Suppl 3): 605.
- [23] 张洁, 曾晓荣, 杨艳, 等. 丹参素对猪冠脉平滑肌细胞钙激活钾通道的作用 [J]. 基础医学与临床, 2005, 25(11): 1054.
- [24] Adrain C, Maritin S J. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas [J]. Trends Biochem Sci, 2001, 26(6): 290.
- [25] 庞鹤, 朱陵群, 张文生, 等. 丹参素对缺氧 缺糖损伤的神经细胞线粒体膜电位和凋亡的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(6): 329.
- [26] 朱世军, 王孝铭, 焦选茂, 等. 氧自由基产生体系及丹参素对大鼠心肌线粒体质子 ATP 酶水解与合成活性的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1995, 11(1): 42.
- [27] 苏晓华, 王孝铭, 焦选茂, 等. 大鼠心肌缺血再灌注线粒体内膜电子质子偶联和氧化磷酸化变化及丹参素的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 1992, 8(2): 186.
- [28] 翟中和, 王喜忠, 丁明孝. 细胞生物学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2000: 222.
- [29] Kapadia S, Dibbs Z, Kurrelmeyer K, *et al* The role of cytokines in the failing human heart [J]. Cardiol Clin, 1998, 16(4): 645.
- [30] Haddad JJ. Oxygen-sensitive pro-inflammatory cytokines, apoptosis signaling and redox-responsive transcription factors in development and pathophysiology [J]. Cytokines Cell Mol Ther, 2002, 7(1): 1.
- [31] Yang GD, Zhang H, Lin R, *et al* Down-Regulation of CD40 Gene Expression and Inhibition of Apoptosis with Danshensu in Endothelial Cells [J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2009, 104(2): 87.
- [32] Chan K, Chui SH, Ha W Y, *et al* Protective effects of Danshensu from the aqueous extract of Salvia miltiorrhiza (Danshen) against homocysteine-induced endothelial dysfunction [J]. Life Sciences, 2004, 75: 3157.
- [33] Ding M, Ye TX, Zhao GR, *et al* Aqueous extract of Salvia miltiorrhiza attenuates increased endothelial permeability induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  [J]. Int Immunopharmacology, 2005, 5(11): 1641.
- [34] Kamann K, Hughes C, Schechner J, *et al* CD40 on human endothelial cells: inducibility by cytokines and functional regulation of adhesion molecule expression [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(10): 4342.
- [35] 王文俊, 吴咸中, 姚智, 等. 大黄素、丹参素对单核细胞分泌炎症细胞因子的调节 [J]. 中国免疫学杂志, 1995, 11(6): 370.
- [36] 王文俊, 吴咸中, 姚智, 等. 中药有效成分对 IL-2 及 IFN- $\gamma$  分泌的影响 [J]. 天津中医, 1995, 12(2): 23.

收稿日期: 2009-04-14