

栀子蜂蜜膏外敷治疗兔急性软组织损伤的实验研究

吕江华¹ 杨华瑞^{2,3} 刘万军^{2,3} 刘健^{2,3} 陈园⁴ 陈江水^{2,3} 方志^{2,3} 邹亮^{2,3} 鄢飞^{2,3}
舒讯^{2,3} 杨宜^{2,3} 龚春龙^{2,3} 尧浩^{2,3} 赵龙桃^{2,3} 熊炎强⁵ 鲍同柱^{2,3,△}

[摘要] **目的:**探讨栀子蜂蜜膏对兔急性软组织损伤的影响。**方法:**34只新西兰大白兔,随机分为正常组4只,实验组10只,扶他林组10只,对照组10只。采取改良击打法制造兔急性软组织损伤模型,造模30 min后,实验组外敷栀子蜂蜜膏,扶他林组外用涂抹扶他林,对照组外敷生理盐水纱布,外敷面积略大于击打面积,2次/d。分别于造模后、给药第3天、给药第7天做局部损伤病理组织切片,并记录每天的损伤积分。ELISA法测定各组损伤组织中给药第3天、第7天IL-1及TNF- α 含量。各项数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,用SPSS 18.0软件进行 t 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。**结果:**实验组在局部外用栀子蜂蜜膏后,软组织损伤积分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且优于扶他林组;实验组局部外用栀子蜂蜜膏第3天和第7天后,与对照组比较,局部损伤软组织病理形态学有明显改善。在给药第3天和第7天后,实验组兔局部损伤组织内IL-1含量高于正常组,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.01$),低于对照组($P < 0.01$, $P < 0.01$),并且低于扶他林组,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.05$);在给药第3天和第7天后,实验组兔局部损伤软组织内TNF- α 含量高于正常组,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.01$),低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.01$),并且低于扶他林组,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.05$)。**结论:**栀子蜂蜜膏可以明显改善兔急性软组织损伤局部症状,可以减少兔局部损伤软组织(肌肉)炎性细胞浸润;栀子蜂蜜膏可以降低兔局部损伤软组织中炎性因子IL-1及TNF- α 的含量;栀子蜂蜜膏治疗兔急性软组织损伤的机制可能是通过抑制局部损伤组织中IL-1及TNF- α 的表达而起作用。

[关键词] 栀子;蜂蜜膏;软组织损伤;炎性因子

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2017)08-0006-05

Effect of Gardenia Honey Cream External Application on Acute Soft Tissue Injury in Rabbits

LÜ Jianghua¹ YANG Huarui^{2,3} LIU Wanjun^{2,3} LIU Jian^{2,3} CHEN Yuan⁴
CHEN Jiangshui^{2,3} FANG Zhi^{2,3} ZOU Liang^{2,3} YAN Fei^{2,3} SHU Xun^{2,3} YANG Yi^{2,3}
GONG Chunlong^{2,3} YAO Hao^{2,3} ZHAO Longtao^{2,3} XIONG Yanqiang⁵ BAO Tongzhu^{2,3,△}

¹ People's Hospital of Zhijiang, Zhijiang, 443200, Hubei China;

² Department of Orthopedics, First Clinical Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei China;

³ Trauma Research Institute, China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei China;

⁴ Department of Emergency, First Clinical Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei China;

⁵ Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei China.

Abstract Objective: To investigate the effect of gardenia honey cream on acute soft tissue injury in rabbits. **Methods:**

基金项目:湖北省自然科学基金(2013CFB220)

湖北省卫生计生西类重点项目基金

(WJ2015MA025)

宜昌市卫生科研课题(A16-301-09)

¹ 湖北枝江市人民医院(湖北 枝江, 443200)

² 三峡大学第一临床医学院骨科

³ 三峡大学创伤研究所

⁴ 三峡大学第一临床医学院急诊科

⁵ 三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室

[△]通信作者 E-mail: baotongzhu110@163.com

Thirty-four New Zealand white rabbits were randomly divided into normal group($n=4$), control group($n=10$), experimental group($n=10$) and voltaren treated group($n=10$). The model of acute soft tissue injury of rabbits was made by modified hitting method. After 30 minutes of modeling, the rabbits were applied with different drugs twice a day. The experimental group were treated with gardenia honey cream, voltaren treated group were treated with voltaren, control group was treated with saline, and the applied area was slightly larger than the hit area. The local injury pathological sections were taken respectively after the modeling, day 3 and day 7 after administration. Damage points were record daily. The levels of IL-1 and TNF- α on day 3 and day 7 after administration were determined by ELISA. The data were expressed as mean \pm standard deviation, with t test with SPSS 18.0 software, $P<0.05$ means statistically significant. **Results:** Damage points in the experimental group was lower than that in the control group($P<0.05$), and was better than that in the voltaren treated group. Compared with the control group, local injury soft tissue pathology in the experimental group three days and seven days after administration were improved significantly. Compared with normal group, the level of IL-1 in experimental group was higher in three days and seven days after administration($P<0.01$, $P<0.01$); but it was lower than that in voltaren treated group($P<0.05$, $P<0.05$). The level of TNF- α in experimental group was higher in three days and seven days after administration than normal group($P<0.01$, $P<0.01$), and it was lower than that in control group($P<0.01$, $P<0.01$) and voltaren treated group($P<0.05$, $P<0.05$). **Conclusion:** Gardenia honey cream can significantly improve the local symptoms of acute soft tissue injury in rabbits; and it can reduce the infiltration of inflammatory cells in soft tissue(muscle) of rabbits with local damage. It can also reduce the level of inflammatory factors IL-1 and TNF- α in soft tissue of rabbits with local injury. The mechanism of gardenia honey cream in the treatment of acute soft tissue injury in rabbits may be mediated by inhibition the expression of IL-1 and TNF- α in locally injured tissue.

Keywords: gardenia; soft tissue; damage points; inflammatory factor

本实验基于课题组前期对栀子的研究, 研究制作了栀子蜂蜜膏。通过建立兔软组织损伤模型, 观察栀子蜂蜜膏对兔软组织损伤的治疗作用及其初步作用机制, 为其临床应用提供更充足的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

兔龄为 3~4 个月的新西兰大白兔, 数量为 34 只, 雌雄各半, 动物体质量均在 1.5~2.2 kg 范围内, 动物提供单位为武汉市万千佳兴生物科技有限公司(许可证号 SCXK(鄂)2011-0011)。

1.2 实验药物及试剂

栀子蜂蜜膏(主要由栀子粉、蜂蜜、蜂蜡组成), 由三峡大学第一临床医学院骨一科研制, ELISA 试剂盒(R&D), 扶他林(规格为 1% 20 g, 生产厂家为北京诺华制药有限公司, 国药准字 H19990291)。

1.3 实验仪器

高速冷冻离心机(Neofuge 15R), 兔软组织击打装置(自制), 酶标检测仪(Epoch)。

1.4 方法

1.4.1 造模方法 造模前于三峡大学实验动物中心按标准适应性饲养 1 周, 兔后肢拟造模部位剪毛后用 8% 硫化钠处理, 直至不影响造模和局部皮肤症状的观察, 并在拟击打造模部位作一标记, 动物麻醉后固定在兔盒中, 应用击打法造模^[1,2], 将击打锤(质量 200 g, 直径 3 cm)沿内壁光滑的管道(直径 3.2~3.3 cm, 长度 40 cm)自由垂直落下, 连续打击 20 次, 造成软组织

损伤。10 min 后用手触之有明显肿胀感、皮温升高; 1 h 后每组随机解剖 1 只动物, 可见击打部位皮下约 3 cm \times 3 cm 的肿块, 充满瘀血, 此时确定造模成功, 双侧后肢均造模。

1.4.2 分组方法 造模前随机抽 4 只新西兰大白兔作为正常组, 将剩余动物随机分为实验组、扶他林组、对照组, 每组 10 只。

1.4.3 干预方法 造模 30 min 后开始给药。实验组贴敷栀子蜂蜜膏, 贴敷面积略大于损伤面积, 1 次/d; 扶他林组局部涂抹适量扶他林软膏, 涂抹面积与栀子蜂蜜膏贴敷面积一致, 3 次/d, 涂抹搓揉损伤局部 5 min; 对照组和正常组贴敷生理盐水纱布, 1 次/d。各组均用医用胶布、绷带包扎固定。

1.4.4 标本制作方法 在给药第 3 天后及第 7 天后, 各组分别随机抽取 4 只动物, 切取双侧击打部位正中心肌肉组织, 正常组在对应位置取肌肉组织, 将组织块一分为二, 一块用多聚甲醛常温固定 24 h, 依次行石蜡包埋、切片、苏木精-伊红染色, 另一块用于制作组织匀浆, 测定 IL-1 及 TNF- α 。

1.5 实验指标测定

1.5.1 软组织损伤积分 根据《中药新药临床研究指导原则》和参考文献[3], 制定兔软组织损伤积分标准。1) 无肿胀 0 分, 稍有肿胀 1 分, 明显肿胀 2 分; 2) 无皮下出血 0 分, 少或点状皮下出血 1 分, 多或块状皮下出血 2 分; 3) 局部颜色正常 0 分, 局部稍暗红或色浅 1 分, 暗红或色深 2 分。评估造模后 30 min 且每天记录

1 次。

1.5.2 组织病理学 显微镜观察局部损伤组织苏木精-伊红染色切片,主要观察其损伤程度、病理变化、炎性细胞浸润等。

1.5.3 IL-1 及 TNF-α 的测定 将前述组织块用已预冷生理盐水漂洗,吸水纸吸干,将组织块用生理盐水稀释 9 倍,制作组织匀浆,离心后取上清液,保存于 -20 ℃,用于测定 IL-1 及 TNF-α。测定 IL-1 时须调整样品稀释倍数为 20 倍。用 ELISA 法测定,操作步骤按照试剂盒要求完成。

1.6 统计学方法

所有实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用统计学软件 SPSS 21.0 进行 t 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 软组织损伤积分

兔双侧后肢大腿局部软组织打击伤后约 30 min,肉眼可见击打部位出现肿胀和皮下瘀血,前述症状在数小时内呈持续性加重,造模后 1 d 左右症状最重,随后逐日减轻,见表 1。在给药第 3 天后,实验组局部出血和肿胀情况较前明显减轻,与扶他林组 ($t = 6.034, P < 0.01$)和对照组 ($t = 11.359, P < 0.01$)对比差异有统计学意义;在给药第 7 天后,各组实验的动物局部症状较前均有明显改善,局部肿胀和瘀血基本趋向于正常,实验组与扶他林组 ($t = 2.902, P = 0.016$)和对照组 ($t = 4.025, P = 0.002$)对比差异有统计学意义。

表 1 各组兔软组织损伤积分表 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	实验组	扶他林组	对照组
造模后 30 min	8	5.89±0.323	5.83±0.383	5.83±0.383
第 1 天	8	3.75±0.577	5.50±0.516	5.50±0.632
第 2 天	8	2.50±0.894	4.88±0.806	5.06±0.680
第 3 天	8	1.94±0.574	4.19±1.377	4.81±0.834
第 4 天	8	1.25±0.463	4.13±1.458	4.50±0.756
第 5 天	8	1.38±0.518	3.38±1.188	3.75±1.035
第 6 天	8	1.00±0.535	2.50±0.926	2.75±1.035
第 7 天	8	0.88±0.641	2.13±1.246	2.50±0.756

注:与正常组比较, $P < 0.05, P < 0.01$;与对照组比较, $P < 0.05, P < 0.01$;与扶他林组比较, $P < 0.05, P < 0.01$ 。

2.2 组织学观察结果

给药第 3 天后,对照组肌纤维肿胀伴有部分变性或者坏死,肌纤维排列欠整齐,间质内有纤维结缔组织形成,中度或重度出血、瘀血、水肿,和大量炎细胞浸润

渗出;相比于对照组,实验组和扶他林组肌纤维肿胀、炎细胞浸润情况明显减轻,与对照组比较,仍可见间质少许瘀血、水肿。正常组,正常肌肉组织,肌纤维整齐排列。见图 1。

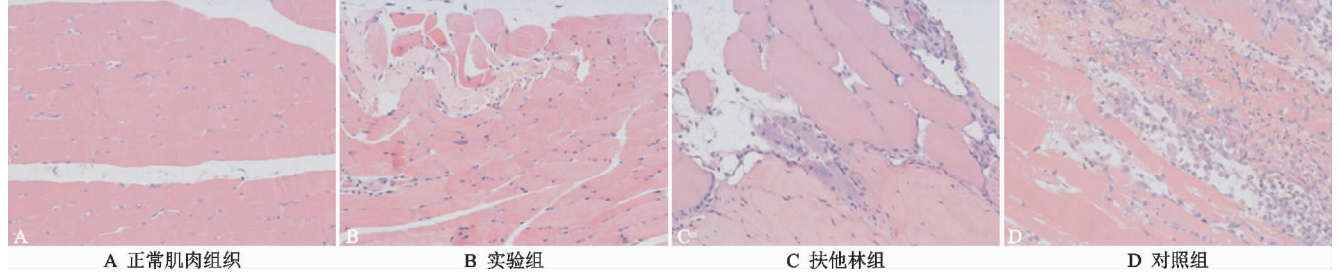


图 1 给药第 3 天后各组肌肉组织苏木精-伊红染色 (200×)

给药第 7 天后组织学观察结果,相比于对照组,实验组和扶他林组肌组织内有部分纤维结缔组织,肌纤维排列基本整齐,肌纤维肿胀、间质水肿、炎性细胞浸

润等明显减轻,与正常组比较可见散在炎性细胞浸润。正常组,正常肌肉组织,肌纤维整齐排列。见图 2。

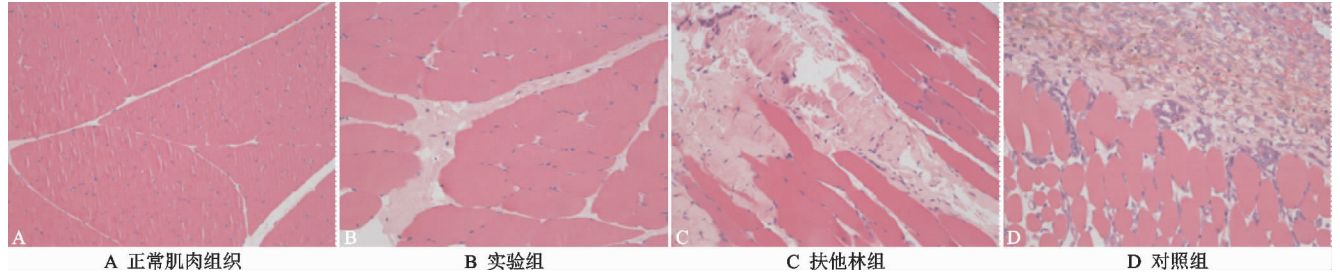


图 2 给药第 7 天后各组肌肉组织苏木精-伊红染色 (200×)

2.3 梔子蜂蜜膏对兔局部急性损伤软组织中 IL-1 表达的影响

给药第 3 天和第 7 天后实验组兔局部损伤组织中 IL-1 含量明显低于对照组($t=25.069, P<0.01; t=24.145, P<0.01$), 并且低于扶他林组含量($t=13.327, P<0.01; t=13.695, P<0.01$); 对照组兔局部损伤组织中 IL-1 含量高于正常组($t=17.216, P<0.01; t=17.373, P<0.01$)。见表 2。

表 2 各组第 3 天及第 7 天 IL-1 含量($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-1(pg/mL)	
		第 3 天	第 7 天
实验组	8	28.73±2.313 ¹⁾²⁾³⁾	20.09±0.468 ¹⁾²⁾³⁾
扶他林组	8	53.06±4.616 ¹⁾	45.70±5.267 ¹⁾
对照组	8	71.87±4.281 ¹⁾	66.02±5.361 ¹⁾
正常组	8	13.24±1.062	12.91±1.074

注:1)与正常组比较, $P<0.01$;2)与对照组比较, $P<0.01$;3)与扶他林组比较, $P<0.01$ 。

2.4 梔子蜂蜜膏对兔局部急性损伤软组织中 TNF-α 表达的影响

给药第 3 天后和第 7 天后,实验组兔局部损伤组织中 TNF-α 含量明显低于对照组($t=11.344, P<0.01; t=17.427, P<0.01$), 并且低于扶他林组含量($t=14.041, P<0.01; t=22.320, P<0.01$); 对照组兔局部损伤组织中 TNF-α 含量高于正常组($t=40.864, P<0.01; t=-27.325, P<0.01$)。见表 3。

表 3 各组第 3 天及第 7 天 TNF-α 含量($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TNF-α(pg/mL)	
		第 3 天	第 7 天
实验组	8	11.24±0.672 ¹⁾²⁾³⁾	5.94±0.420 ¹⁾²⁾³⁾
扶他林组	8	18.26±1.245 ¹⁾	17.93±1.458 ¹⁾
对照组	8	25.49±3.487 ¹⁾	22.08±2.585 ¹⁾
正常组	8	1.45±0.084	1.51±0.184

注:1)与正常组比较, $P<0.01$;2)与对照组比较, $P<0.01$;3)与扶他林组比较, $P<0.01$ 。

3 讨论

急性软组织损伤(Acute Soft Tissue Injury, AS-TI)指皮肤以下骨骼之外的软组织受到暴力或慢性劳损引起的创伤综合征,主要临床表现为局部疼痛、肿胀、青紫瘀斑、肢体活动障碍等。其病理变化主要以局部炎症和组织修复为特征,IL-1β, TNF-α, 前列腺素 E2, IL-8 等重要的炎性细胞因子参与局部炎症。临床治疗原则为 RICE 和 POLICE 原则^[4,5], 这些措施旨在改善其局部症状。中医认为急性软组织损伤为“筋伤”,《素问·阴阳应象大论》和《医宗金鉴·正骨心法要旨》对于“筋伤”描述可以总结为气滞血瘀、脉络不通^[6,7], 中医治疗软组织损伤旨在“活血化瘀、行气止痛、清热凉血”^[8,9]。

本实验中梔子蜂蜜膏主要由梔子、蜂蜜和蜂蜡制作而成,研究证实梔子具有抑菌抗炎、镇痛、抗氧化等作用。课题组前期使用梔子外敷治疗软组织损伤,经过临床疗效观察,证明中药梔子粉局部外敷具有消肿止痛、通经活血、抗炎的作用^[10]。中医认为,梔子蜂蜜膏的组方中梔子具有清热利湿、泻火除烦、凉血解毒的功效,外用可以消肿止痛。不仅多用于热病心烦、湿热黄疸、淋证涩痛、血热吐衄、目赤肿痛、火毒疮疡,也可外治扭挫伤痛^[11]。另外膏药基质蜂蜜和蜂蜡亦有治疗创伤的效果。

本实验中软组织损伤积分表明,在前 3 d 给药过程中,相比于实验组,对照组局部明显肿胀,可见多处斑片状皮下出血,局部损伤皮肤呈暗红色或者紫色。在给药 3 d 后,使用梔子蜂蜜膏的实验组局部肿胀程度、皮肤颜色以及皮下出血明显低于对照组,并且稍优于扶他林组。该结果说明梔子蜂蜜膏具有改善急性软组织损伤局部症状的作用,中医在治疗急性软组织损伤方面有其独特的疗效。本实验以梔子蜂蜜膏外敷直接作用于损伤病灶,较扶他林更有效,在急性软组织损伤治疗中独具优势。

炎症的基本病理变化过程是变质→渗出→增生,其中渗出包括血管通透性和血流动力学的改变、细胞渗出和体液渗出。变质是 IL-1 及 TNF-α 等炎性因子直接作用于组织细胞使其坏死、变性的结果。炎性充血、炎性渗出和炎性细胞的浸润是炎症反应的重要特征。研究表明^[12-14]急性软组织损伤病理过程主要是局部损伤组织发生无菌性炎症反应,炎症介质和细胞因子的增加和释放。其中 IL-1β, TNF-α, 前列腺素 E2, IL-8, 组胺及 5-羟色胺等就是参与局部炎症反应的重要细胞因子和化学物质。本实验中,为探讨梔子蜂蜜膏的抗炎作用,对损伤组织局部 IL-1 及 TNF-α 水平进行了研究。

IL-1 正常生理状态下含量极低,病理条件下含量会升高,并参与免疫细胞的活化、调节等,在炎症反应中起重要作用。其能使中性粒细胞聚集,诱导促进前列腺素和组胺等炎症介质的合成释放,并与 TNF-α 等炎症因子协同作用产生并维持炎症反应^[15];另外 IL-1 本身具有较强的致热作用,可诱导全身发热;也有研究者认为 IL-1 是炎性痛觉过敏因子,有促炎性痛作用^[16]。TNF-α 具有广泛生物学效应,可诱导细胞凋亡,使机体发热,诱导促进炎症反应,也可以诱导产生 IL-1, IL-2, IL-6 及 IL-8 等多种细胞因子,诱发和扩大炎症反应^[17,18]。例如, TNF-α 可结合内皮细胞产生过氧化物酶阴离子,并刺激内皮细胞产生 IL-1 等炎性因子和趋化因子,导致中性粒细胞被趋化因子诱导至局部、黏附,刺激产生炎症反应。同时, TNF-α 还能诱导

巨噬细胞和单核细胞系统产生释放炎症因子、活化诱导型一氧化氮合酶,进一步加重炎症反应^[19-21]。从本实验结果可以看出,实验组局部损伤组织中 IL-1 β 和 TNF- α 的含量明显低于对照组,并且优于扶他林组,这说明栀子蜂蜜膏可能是通过抑制局部损伤组织中 IL-1 β 和 TNF- α 的产生,从而抑制局部炎症反应,达到治疗急性软组织损伤的效果。

本实验得到的有关外用栀子蜂蜜膏治疗急性软组织损伤,可能是通过减轻局部炎症反应对组织的再损伤,减少炎症介质 IL-1 β 及 TNF- α 的释放等结果,为临床应用栀子蜂蜜膏治疗急性闭合性软组织损伤提供了药理学依据。

参考文献

- [1] 庄洪,岑泽波,袁浩,等.外用双柏散浸剂治疗急性软组织损伤的实验研究[J].中医正骨,1992(2):1-4.
- [2] 孙燕,廖怀章,刘绪银,等.活血化瘀利水方对急性软组织损伤模型大鼠 IL-1 β 和 PGE-2 影响的实验研究[J].中国中医骨伤科杂志,2015,23(12):6-8.
- [3] 韩学哲,崔刚,刘传镐,等.展筋活血散对大鼠软组织损伤的影响[J].中药药理与临床,2014,30(6):151-154.
- [4] Bleakley CM, Glasgow P, Macauley DC. PRICE needs updating, should we call the POLICE? [J]. Br J Sports Med, 2012, 46(4): 220-221.
- [5] Wolfe MW, Uhl TL, Mattacola CG, et al. Management of ankle sprains[J]. Am Fam Physician, 2001, 63(1): 93-104.
- [6] 叶朝辉.《黄帝内经》论治筋伤探讨[J].河南中医,2013(10):1620-1623.
- [7] 董静,叶锐彬,张志峰,等.郑氏伤科活络膏对急性伤筋大鼠的实验研究[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(11):173-175.
- [8] 薛彬,奚小冰,李飞跃.外敷药治疗软组织损伤的临床应用进展[J].中国中医骨伤科杂志,2014,22(6):78-80.
- [9] 张彩丽,陈渭良.中药外治急性软组织损伤研究近况浅析[J].中国中医骨伤科杂志,2007,15(3):60-61.
- [10] 张向荣,潘文军.生山栀外敷减轻创伤肿痛效果观察[J].中医正骨,2008,20(5):18-20.
- [11] 南京中医药大学.中药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社,2006.
- [12] Damlar I, Esen E, Tatli U. Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1 β , IL-6, TNF- α and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2015, 20(3): e278-e283.
- [13] Ochman S, Frey S, Raschke MJ, et al. Local application of VEGF compensates callus deficiency after acute soft tissue trauma--results using a limb-shortening distraction procedure in rabbit tibia[J]. J Orthop Res, 2011, 29(7): 1093-1098.
- [14] Wang L, Gao W, Xiong K, et al. VEGF and BFGF Expression and Histological Characteristics of the Bone-Tendon Junction during Acute Injury Healing[J]. J Sports Sci Med, 2014, 13(1): 15-21.
- [15] Valenzuela A, Blanco J, Krust B, et al. Neutralizing antibodies against the V3 loop of human immunodeficiency virus type 1 gp120 block the CD4-dependent and independent binding of virus to cells[J]. J Virol, 1997, 71(11): 8289-8298.
- [16] Ferreira SH, Lorenzetti BB, Bristow AF, et al. Interleukin-1 beta as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue [J]. Nature, 1988, 334(6184): 698-700.
- [17] Hata H, Sakaguchi N, Yoshitomi H, et al. Distinct contribution of IL-6, TNF- α , IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice[J]. J Clin Invest, 2004, 114(4): 582-588.
- [18] Li X, Huang Q, Ong CN, et al. Chrysin sensitizes tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in human tumor cells via suppression of nuclear factor- κ B[J]. Cancer Lett, 2010, 293(1): 109-116.
- [19] Singh U, Kumar A, Sinha R, et al. Calreticulin transacytase catalyzed modification of the TNF- α mediated pathway in the human peripheral blood mononuclear cells by polyphenolic acetates[J]. Chem Biol Interact, 2010, 185(3): 263-270.
- [20] Wilms H, Sievers J, Rickert U, et al. Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1 β , TNF- α and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation[J]. J Neuroinflammation, 2010, 7: 30.
- [21] Singh U, Kumar A, Sinha R, et al. Calreticulin transacytase catalyzed modification of the TNF- α mediated pathway in the human peripheral blood mononuclear cells by polyphenolic acetates[J]. Chem Biol Interact, 2010, 185(3): 263-270.

(收稿日期:2017-03-09)