

桂枝提取物对流感病毒性肺炎大鼠的治疗作用及其机制研究*

李田超¹, 张世强¹, 卢云^{2△}

(1. 广元市精神卫生中心中医内科, 四川 广元 628000; 2. 成都中医药大学附属医院急诊科, 四川 成都 610072)

摘要: **目的** 探讨桂枝提取物治疗流感病毒性肺炎大鼠的实验效果及其作用机制。**方法** 选取4~6周龄的Wistar大鼠90只,随机分为空白组(等量生理盐水)、模型组(等量生理盐水)、病毒唑组(病毒唑70 mg/kg, 0.2 mL/d灌胃)、实验组A(桂枝提取物2 mL/kg, 1次/d)、实验组B各18只(桂枝提取物4 mL/kg, 1次/d),采用A/FM1/47(H1N1)甲型流感病毒建立病毒肺炎大鼠模型,自建模当日给予对应的干预措施;检测并对比各组造模后第1天、第3天、第7天的血清炎症因子,对比各组大鼠第7天的肺指数、肺组织中P38、JNK及MKK4蛋白的表达水平。**结果** 造模后第7天,模型组大鼠的肺指数显著的高于空白组($P<0.05$);病毒唑组和实验组A、B的肺指数显著的低于模型组($P<0.05$);造模后第1、3、7天,模型组大鼠血清IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 的水平显著的高于空白组($P<0.05$);造模后第1、3、7天病毒唑组和实验组A、B的血清IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 的水平显著的低于模型组($P<0.05$);造模后第7天,模型组大鼠肺组织中P38、JNK及MKK4蛋白表达水平显著的高于空白组($P<0.05$);造模后第1、3、7天病毒唑组和实验组A、B的肺组织中P38、JNK及MKK4蛋白表达水平显著的低于模型组($P<0.05$)。**结论** 桂枝提取物治疗流感病毒性肺炎大鼠能减轻炎症反应、降低肺组织中P38、JNK及MKK4蛋白表达水平,达到治疗流感性肺炎的目的。

关键词: 桂枝提取物; 流感病毒; 肺炎; 大鼠; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)03-0027-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.03.006

Study on the Therapeutic Effect of Guizhi Extract on the Treatment of Influenza Virus Pneumonia and Its Mechanism

LI Tianchao¹, ZHANG Shiqiang¹, LU Yun²

(1. Medicine of Traditional Chinese Medicine Department, Guangyuan Mental Health Center, Guangyuan 628000, China;
2. Emergency Department, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT: Objective To study the effect of Guizhi extract on the treatment of influenza virus pneumonia in rats and its mechanism. **Methods** 90 of Wistar rats aged 4 to 6 weeks were randomly divided into blank group (equal volume saline), model group(equal volume saline), ribavirin group(ribavirin 70 mg/kg, 0.2 mL/d), The experimental group A(Guizhi extract 2 mL/kg, 1 day 1 times), the experimental group B18 (Guizhi extract 4 mL/kg, 1 day 1 time), using A/FM1/47(H1N1) Influenza virus virus model was established, and the corresponding intervention measures were given on the day of modeling. The serum inflammatory factors were detected and compared with each group after day 1, day 3 and day 7 The lung index of day 7, the expression level of P38, JNK and MKK4 protein in lung tissue. **Results** The lung index of the model group was significantly higher than that of the blank group ($P<0.05$). The lung index of the virus group and the experimental group was significantly lower than that of the model group ($P<0.05$). The levels of serum IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α in the model group were significantly higher than those in the blank group($P<0.05$) on the 1st, 3rd and 7th day after modeling($P<0.05$). The levels of IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α in group A and B were significantly lower than those in model group ($P<0.05$). The expression of P38, JNK and MKK4 protein in lung tissue of rats in model group was significantly higher than that in

收稿日期: 2018-06-10

* 基金项目: 四川省科技攻关项目(2017JY0315)

第一作者简介: 李田超(1970-),男,主治医师,从事中医内科工作。

△通信作者: 卢云, E-mail: psczdxdwp414629@163.com

blank group ($P<0.05$). The rats in group A and B The expression of P38, JNK and MKK4 protein was significantly lower in the tissue than in the model group ($P<0.05$). **Conclusion** Guizhi extract treatment of influenza virus pneumonia rats can reduce the inflammatory response, reduce lung tissue P38, JNK and MKK4 protein expression levels, to achieve the purpose of treatment of influenza pneumonia.

KEY WORDS: Guizhi extract; influenza virus; pneumonia; rats; mechanism

流感是一种呼吸道病毒感染性疾病,严重流感会导致肺炎的发生,如果控制不佳,甚至会导致呼吸衰竭。目前尚无明确针对流感病毒病原的特效药物。桂枝提取物是中医常用药物之一,主要用于治疗风寒感冒“血塞经闭”所引起的心悸或关节痹痛等症状^[1]。研究表明^[2],桂枝提取物可以同时抑制 JNK、p38MAPK 的磷酸化,作用于 NF- κ B 转录因子,抑制 IL-6 分泌。研究证明,在疾病发展过程中,P38、JNK 及 MKK4 蛋白均能诱导炎性介质的高表达^[3-4]。本研究以大鼠为实验对象模拟病毒肺炎动物模型,应用分子生物学检测技术和现代药理学研究方法分析桂枝提取物在流感病毒性肺炎治疗中的疗效,并探究其可能的作用机制,现报道如下。

1 实验材料与方法

1.1 实验动物 购买 4~6 周龄的 Wistar 大鼠 90 只,体质量 55~65 g,雌雄各半,均饲养于光照 12 h、自由进食进水、相对湿度 45%~60%、稳定 23 $^{\circ}\text{C}$ ~25 $^{\circ}\text{C}$ 的环境中。

1.2 实验仪器、药品 A/FM1/47(H1N1)甲型流感病毒(中国预防医学科学院病毒研究所);桂枝提取物(西安天瑞生物技术有限公司,规格:10:1)。桂枝提取物制备:取桂枝粉末 0.5 g,加乙醇 15 mL,浸泡 30 min,振摇滤过,滤液作为供试品溶液。

1.3 动物分组与造模 将 Wistar 大鼠 90 只按照随机数字表法分为空白组、模型组、病毒唑组、实验组 A、实验组 B 各 18 只。除了空白组外,其他各组均进行造模。在麻醉罐中放进乙醚浸湿的棉球,放入 Wistar 大鼠后密闭麻醉罐。大鼠无力后,取出大鼠将其腹部朝上放置于手中,握紧大鼠双耳使大鼠抬头,使用注射器在大鼠左右鼻孔交替接种 LD₅₀ 流感病毒液 0.1 mL,建立病毒肺炎大鼠模型。正常组接种等量的生理盐水。

1.4 干预方法 空白组每日灌胃 0.2 mL 生理盐水,模型组每日灌胃 0.2 mL 生理盐水,病毒唑组将病毒唑注射液以无菌生理盐水配成质量浓度为病毒唑 70

mg/kg,0.2 mL/d 灌胃,1 次/d,实验组 A 桂枝提取物 2 mL/kg,1 次/d,实验组 B 桂枝提取物 4 mL/kg,1 次/d,连续用药 7 d。

1.5 肺组织中 P38、JNK 及 MKK4 蛋白表达检测

标本采集: 分别在造模后第 1 天、第 3 天、第 7 天后,给予大鼠禁食 8h,麻醉,腹腔采血,颈椎脱位处死大鼠,解剖大鼠取出肺组织,左肺使用生理盐水冲洗干净后吸干水分,置入无菌离心管,在-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。免疫组化 SABC 法测定肺组织中 P38、JNK 及 MKK4 蛋白表达检测。肺指数=小鼠肺质量/小鼠体质量。

1.6 大鼠血清炎症因子水平检测 分别在造模后第 1 天、第 3 天、第 7 天后,取大鼠颈动脉血 1 mL,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液于-20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。用双抗体夹心 ELISA 法测各组大鼠血清中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平。所用试剂盒均购自上海晶抗生物工程有限公司,所有操作严格按照说明书进行操作。

1.7 肺组织 HE 染色病理学观察 标本采集:分别在造模后第 1 天、第 3 天、第 7 天后,给予大鼠禁食 8h,麻醉,腹腔采血,颈椎脱位处死大鼠,解剖大鼠取出肺组织,右肺用 4%多聚甲醛固定 12h,石蜡包埋,切片及苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察各组肺组织病理变化。

1.8 统计学方法 统计软件采用 SPSS16.0,采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)进行统计描述,多组间比较采用单因素方差分析或重复性方差分析; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

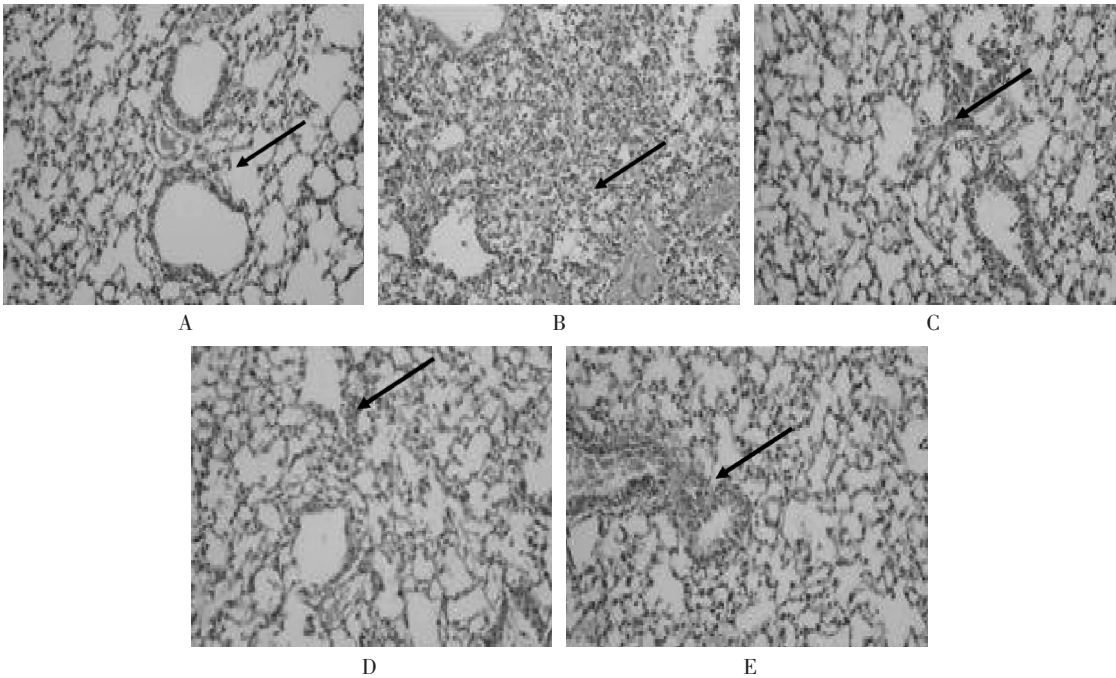
2 结果

2.1 各组大鼠的一般情况 造模后,空白组大鼠饮食量正常,体重逐渐增加,皮毛光泽、反应灵活、无咳嗽及打喷嚏等现象,模型组大鼠精神逐渐萎靡、饮食及饮水减少、皮毛光滑度减少、呼吸频率加快、出现咳嗽、气喘、喷嚏等,体重增加不明显;病毒唑组和实验

组 A、B 大鼠的症状较模型组有所减轻。

造模后第 7 天, 对各组大鼠肺组织进行 HE 染色, 进行病理学观察, 图 1A 为空白组, 肺组织正常, 未见异常改变; 图 1B 为模型组, 可见肺组织破坏较

为明显, 肺泡结构破坏、肺组织周围炎性细胞浸润十分明显、存在肺实变、肺泡间隔增厚、炎症反应十分明显; 图 1C 为实验组 A、图 1D 为实验组 B、图 1E 为病毒唑组。



A.空白组, B.模型组, C.实验组 A, D.实验组 B, E.病毒唑组

图 1 各组肺组织 HE 染色(×400)

2.2 各组大鼠的肺指数比较 造模后第 7 天, 模型组大鼠的肺指数显著的高于空白组($P<0.05$); 病毒唑组和实验组 A、B 的肺指数显著低于模型组 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 各组大鼠的肺指数比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	肺指数	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
空白组	18	1.09±0.21		
模型组	18	3.36±0.47 ^a		
病毒唑组	18	1.65±0.30 ^{abc}	79.108	<0.001
实验组 A	18	2.62±0.41 ^{ab}		
实验组 B	18	1.95±0.42 ^{abc}		

注: 与空白组比较, ^a $P<0.05$; 与模型组比较, ^b $P<0.05$; 与实验组 A 比较, ^c $P<0.05$

2.3 各组大鼠的血清炎症因子水平比较 造模后第 1、3、7 天, 模型组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 的水平显著高于空白组($P<0.05$); 造模后第 1、3、7 天病毒唑组和实验组 A、B 的血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 的水平显著低于模型组($P<0.05$), 见表 2。

表 2 各组大鼠的血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	P38 蛋白	JNK 蛋白	MKK4 蛋白
空白组	18	2.281±0.631	3.391±1.042	1.829±0.492
模型组	18	18.762±3.392 ^a	34.826±4.492 ^a	20.967±3.329 ^a
病毒唑组	18	6.692±2.204 ^{abc}	9.302±2.911 ^{abc}	5.503±2.552 ^{abc}
实验组 A	18	11.794±3.961 ^{ab}	21.285±3.317 ^{ab}	14.305±3.099 ^{ab}
实验组 B	18	8.175±2.381 ^{abc}	14.816±2.862 ^{abc}	8.921±2.764 ^{abc}

注: 与空白组比较, ^a $P<0.05$; 与模型组比较, ^b $P<0.05$; 与实验组 A 比较, ^c $P<0.05$

2.4 各组大鼠肺组织中 P38、JNK 及 MKK4 蛋白表达水平比较 造模后第 7 天, 模型组大鼠肺组织中 P38、JNK 及 MKK4 蛋白表达水平显著的高于空白组($P<0.05$); 造模后第 1、3、7 天病毒唑组和实验组 A、B 的肺组织中 P38、JNK 及 MKK4 蛋白表达水平显著的低于模型组($P<0.05$), 见表 3。

3 讨论

流感病毒性肺炎是流感主要的并发症和死亡原因之一, 常发生于婴幼儿、老年人和慢性病患者^[5]。中

表 3 各组大鼠肺组织中 P38、JNK 及 MKK4 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$, 光密度积分值)

时间	组别	IL-1 β	IL-6	IL-8	TNF- α
造模第 1 天	空白组	104.2 $\pm$ 8.9	101.6 $\pm$ 15.7	98.5 $\pm$ 8.7	198.7 $\pm$ 19.8
	模型组	178.8 $\pm$ 27.1 ^{ab}	159.8 $\pm$ 17.4 ^{ab}	129.4 $\pm$ 16.0 ^{ab}	267.0 $\pm$ 23.8 ^{ab}
	病毒唑组	133.0 $\pm$ 22.3 ^{abc}	120.1 $\pm$ 12.5 ^{abc}	100.5 $\pm$ 17.9 ^{abc}	218.5 $\pm$ 17.3 ^{abc}
	实验组 A	145.9 $\pm$ 24.7 ^{ab}	136.7 $\pm$ 19.0 ^{ab}	114.0 $\pm$ 10.8 ^{ab}	230.1 $\pm$ 19.2 ^{ab}
	实验组 B	158.0 $\pm$ 19.6 ^{abc}	148.2 $\pm$ 21.3 ^{abc}	117.1 $\pm$ 13.5 ^{ab}	249.8 $\pm$ 18.8 ^{abc}
造模第 3 天	空白组	104.8 $\pm$ 11.7	102.1 $\pm$ 16.3	100.2 $\pm$ 14.9	195.6 $\pm$ 22.0
	模型组	298.7 $\pm$ 43.0 ^{ab}	299.4 $\pm$ 47.4 ^{ab}	197.9 $\pm$ 22.1 ^{ab}	341.2 $\pm$ 49.5 ^{ab}
	病毒唑组	166.8 $\pm$ 28.3 ^{abc}	161.2 $\pm$ 23.3 ^{abc}	134.2 $\pm$ 13.9 ^{abc}	244.7 $\pm$ 24.8 ^{abc}
	实验组 A	198.1 $\pm$ 31.2 ^{ab}	211.7 $\pm$ 31.7 ^{ab}	158.7 $\pm$ 14.7 ^{ab}	276.1 $\pm$ 35.2 ^{ab}
	实验组 B	233.0 $\pm$ 40.7 ^{abc}	261.8 $\pm$ 35.5 ^{abc}	171.3 $\pm$ 18.0 ^{abc}	299.0 $\pm$ 31.2 ^{abc}
造模第 7 天	空白组	105.1 $\pm$ 10.4	100.9 $\pm$ 17.8	98.9 $\pm$ 12.0 ^a	197.0 $\pm$ 24.3 ^a
	模型组	276.2 $\pm$ 48.9 ^a	239.5 $\pm$ 29.5 ^a	176.3 $\pm$ 20.6 ^a	287.5 $\pm$ 41.2 ^a
	病毒唑组	143.1 $\pm$ 20.7 ^{abc}	132.0 $\pm$ 19.5 ^{abc}	113.5 $\pm$ 11.7 ^{abc}	221.5 $\pm$ 26.0 ^{abc}
	实验组 A	166.9 $\pm$ 18.5 ^{ab}	155.4 $\pm$ 22.7 ^{ab}	136.1 $\pm$ 16.0 ^{ab}	243.7 $\pm$ 23.7 ^{ab}
	实验组 B	181.4 $\pm$ 19.8 ^{abc}	184.2 $\pm$ 29.8 ^{abc}	154.6 $\pm$ 16.9 ^{abc}	260.0 $\pm$ 24.8 ^{abc}

注:与空白组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与实验组 A 比较,^c $P<0.05$

医学认为桂枝具有发汗解肌、温通经脉、助阳化气之功效。桂枝提取物是中医常用血寒经闭、痰饮、心悸、关节痹痛及风寒感冒治疗药物^[6]。本研究探讨桂枝提取物治疗流感病毒性肺炎大鼠的实验效果及其作用机制。TNF- α 是一种由巨噬细胞产生的基因多显性的细胞因子^[7]。TNF- α 可介导炎性反应,导致机体局部炎性反应甚至引发器官和组织的损伤。在致炎因子和抗原物质的刺激下,机体局部的肺泡巨噬细胞、中性粒细胞被激活,会产生细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等^[8]。这些因子在肺炎的病程中起着重要作用并在一定程度上反应重症肺炎的严重程度。本研究发现,造模后第 1、3、7 天病毒唑组和实验组 A、B 的血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 的水平显著的低于模型组($P<0.05$);说明桂枝提取物治疗流感病毒性肺炎大鼠能减轻炎症反应,并且其疗效与药物浓度具有相关性。

MAPK(mitogen-activated protein kinase, 丝裂原活化蛋白激酶) 信号通路是近年比较热门的研究之一,可介导细胞间及细胞内的多种生理病理反应过程,与细胞的凋亡、肝癌、心血管疾病、肺癌、肺损伤等疾病的发生和进展有密切的关系^[9-10]。MAPK 家族在

体内通过苏氨酸和酪氨酸的羟基同时被双重磷酸化而完全激活。

MAPK 途径的重要组成部分是 c-Jun 氨基酸末端激酶(JNK)和 P38 丝裂原活化蛋白激酶(P38MAPK)途径^[11-12]。p38 MAPK 由于在介导炎症方面的突出作用,受到信号通路转导领域学者的关注^[13]。p38MAPK 是分子质量 38kDa 的酪氨酸磷酸化蛋白激酶,p38 MAPK 家族主要控制炎症反应、生长、凋亡等^[14]。c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)是 MAPK 信号通路的另一亚类。在细胞周期、生殖、凋亡和细胞应激等多种生理和病理过程中起重要作用^[15]。JNK 信号通路可以通过不同的受体,经 MAPKKK/MAPKK/MAPK 级联反应被激活,在体内对细胞增殖分化、凋亡和免疫反应发挥调节作用^[16-17]。

临床研究发现,p38 MAPK 信号通路可能在间歇缺氧大鼠肺组织重构的发生发展过程中发挥重要作用^[18]。近年来,有研究表明,MAPK 信号传导通路中,特别是 P38 和 JNK 可以发挥抗流感固有免疫应答的作用^[19]。有研究通过分析甲型流感病毒住院患者病例,发现磷酸化后的 P38 能刺激 IL-6、IL-8、CD4⁺等

相关因子的表达,提示 P38 可能参与了流感病毒感染后的炎症反应^[20]。为了进一步探索其炎症反应的可能发生机制,我们对肺组织中 P38、JNK 及 MKK4 蛋白的表达水平进行检测,结果显示,造模后第 1、3、7 天病毒唑组和实验组 A、B 的肺组织中 P38、JNK 及 MKK4 蛋白表达水平显著的低于模型组($P<0.05$),造模后第 7 天,模型组大鼠的肺指数显著的高于空白组($P<0.05$);病毒唑组和实验组 A、B 的肺指数显著的低于模型组($P<0.05$);结果表明,桂枝提取物治疗流感病毒性肺炎大鼠能降低肺组织中 P38、JNK 及 MKK4 蛋白表达,从而降低炎性因子水平,有一定治疗流感性肺炎的作用。

综上所述,桂枝提取物是有效的治疗流感性肺炎的药物,可以调节大鼠体内 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 的水平,并影响 MAPK、JNK 信号通路,下调炎性因子的水平,达到治疗流感性肺炎的目的。

参考文献:

- [1] 王珏,戴洁,王大业,等. 新型甲型 H1N1 流感重症病例肝脏病理学变化分析[J]. 首都医科大学学报,2015,36(3):437-440.
- [2] 朱芹英,张卉,杨铁骊. 桂枝提取物对动脉粥样硬化大鼠白细胞介素 6/信号转导子和转录活化子 3 信号通路的影响[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(10):11-15.
- [3] TOSHIKI T, MITSUYOSHI I, KAORU G. Knockdown of Sec8 enhances the binding affinity of JIP4 to MKK4 and suppresses the phosphorylation of MKK4, p38, and JNK, thereby inhibiting apoptosis [J]. *Febs Journal*, 2014, 281(23):5237-5250.
- [4] TANAKA T, IINO M, GOTO K. Knockdown of Sec8 enhances the binding affinity of c-Jun N-terminal kinase (JNK)-interacting protein 4 for mitogen-activated protein kinase kinase 4 (MKK4) and suppresses the phosphorylation of MKK4, p38, and JNK, thereby inhibiting apoptosis [J]. *Febs Journal*, 2015, 281(23):5237-5250.
- [5] 李晶晶,曾政,陆普选,等. 人感染 H7N9 禽流感病毒性肺炎影像学随访研究[J]. 放射学实践,2016,31(3):228-231.
- [6] 刘琪,王建国,马彦平,等. 疏风宣肺解毒方药对流感病毒性肺炎小鼠 Janus 激酶信号转导与转录激活因子通路的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):449-452.
- [7] 齐蕊涵,方赛男,李得民,等. 喜炎平注射液治疗成人病毒性肺炎的系统评价和 Meta 分析 [J]. 现代中医临床, 2018, 25(3):29-33.
- [8] 江伟航,王琳,阮绪广,等. 内毒素致大鼠急性肺损伤后蛋白酶激活受体-1、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的表达[J]. 广东医学,2016,37(8):1143-1146.
- [9] 张志强,王强,陈勇,等. p38MAPK 抑制剂对钛颗粒刺激巨噬细胞分泌炎症因子的影响 [J]. 实用医学杂志,2015,31(4):533-536.
- [10] 林晓璐,李伟,夏小慧,等. Exendin-4 通过调节 MAPK-NF- κ B 相关的炎症抑制高糖诱导肾小球系膜细胞的细胞外基质分泌 [J]. 中华内分泌代谢杂志,2017,33(3):220-227.
- [11] LI H, ZHOU S, WU L, et al. The role of p38MAPK signal pathway in the neuroprotective mechanism of limb postconditioning against rat cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015, 357(2):270-275.
- [12] 赵光,李珺,杨捷. 中药砂仁、虎杖及桂枝萃取液对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖的抑制作用[J]. 中国医学装备,2016,13(6):94-97.
- [13] 张耘实,祁贤,卢协勤,等. 栀子苷对甲型 H1N1 流感病毒的抑制作用[J]. 中国药科大学学报,2016,47(2):204-209.
- [14] 吴惠妃,邓继锋,杨雄健,等. 复方葛根桂枝汤中葛根素在大鼠体内的药动学研究[J]. 中药材,2016,39(4):895-897.
- [15] SOUBH A A, ABDALLAH D M, EL-ABHAR H S. Geraniol ameliorates TNBS-induced colitis: involvement of Wnt/ β -catenin, p38MAPK, NF κ B, and PPAR γ signaling pathways [J]. *Life Sciences*, 2015, 136:142-150.
- [16] 葛雨芳,明婷,侯瑾,等. NF- κ B p65, p38 MAPK 在慢性间歇性缺氧大鼠肺损伤中的表达及意义 [J]. 中南大学学报(医学版),2015,40(12):1313-1319.
- [17] 卫平,陈飞龙,马钦海,等. 麻黄-桂枝配伍对麻黄类生物碱、桂皮酸及桂皮醇在大鼠体内药动学的影响[J]. 中国药理学通报,2016,32(6):873-880.
- [18] 陈雅,朱进,冯振卿. 新型人感染 H7N9 型禽流感病毒研究进展[J]. 医学研究生学报,2016,29(7):759-763.
- [19] HE Q, BAO L, ZIMERING J, et al. The protective role of (-)-epigallocatechin-3-gallate in thrombin-induced neuronal cell apoptosis and JNK-MAPK activation [J]. *Neuroreport*, 2015, 26(7):416-423.
- [20] 王振霖,张云云,韩新玲,等. IL-1 β /p38MAPK/NF- κ B 信号转导通路体外调节鼻黏膜上皮细胞中糖皮质激素受体的表达[J]. 实用医学杂志,2016(1):25-29.