补肾益髓生血法对苯与环磷酰胺诱导 AA 大鼠 Th1/Th2 细胞分泌细胞因子影响的实验研究

张丰丰[1] 赵宗江[1] 张新雪[1] 田 晨[1] 吴志奎[2]

(1 北京中医药大学基础医学院细胞与生化实验室,北京,100029; 2 中国中医科学院广安门医院,北京,100053)

摘要 目的:探讨补肾益髓生血法对苯与环磷酰胺诱导 AA 大鼠血清细胞因子的作用。方法:清洁级 SD 大鼠 85 只,随机分为正常组 10 只,造模组 75 只,造模组皮下隔天注射苯(1 mL/kg)7 周,取材前 2 周连续隔天腹腔注射 CTX(25 mg/kg)3 次,建立苯与环磷酰胺诱导 AA 大鼠模型。三周后灌胃前,按体质量随机分为模型组、康力龙组、益髓生血组、温肾生血组和滋肾生血组。第七周处死大鼠,股动脉取血,静置离心后,取上层血清,放免法检测血清中 IFN - γ、TNF - α、IL - 2、IL - 4、IL - 5、IL - 10 细胞因子的表达。结果:与正常组比较,模型组大鼠血清 IFN - γ 明显升高($P < 0.05$),IL - 2 显著升高($P < 0.01$),TNF - α 有升高趋势,经过治疗后,IFN - γ、IL - 2、TNF - α 均有降低趋势;与正常组比较,模型组 IL - 4、IL - 5 水平明显降低($P < 0.05$),IL - 10 显著降低($P < 0.01$),经过治疗后,IL - 4、IL - 5、IL - 10 均有升高趋势。结论:补肾益髓生血法可降低 AA 大鼠血清细胞因子 IFN - γ、IL - 2、TNF - α 负调控,增加细胞因子 IL - 4、IL - 5、IL - 10 正调控,对 AA 大鼠免疫和造血系统有一定的调节作用,且滋肾生血方疗效优于益髓生血颗粒、温肾生血方。

关键词 再生障碍性贫血;补肾益髓生血法;血清细胞因子;SD 大鼠

An Experimental Study of Th1/Th2 Cytokine Secretion of Tonifying Kidney, Benefiting Marrow and Engendering Blood Method to Cure AA Rats induced by Benzene and CTX

Zhang Fengfeng[1], Zhao Zongjiang[1], Zhang Xinxue[1], Tian Chen[1], Wu Zhikui[2]

(*School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China*)

Abstract **Objective**: To explore the effect of tonifying kidney, benefiting marrow and engendering blood method on serum cytokines to cure rats with aplastic anemia (AA) induced by benzene and cyclophosphamide (CTX). **Methods**: Eighty five clean level SD rats were randomly divided into normal group (n = 10) and other groups (n = 75). Rats in the other groups were subcutaneously injected with benzene (1ml/kg) once every two days for 7 weeks, and given CTX (25mg/kg) 3 times every 2 days from sixth Monday for two weeks to establish AA model. Gavage began in the third week. Before that, rats were randomly divided into model group, the stanozolol group, benefiting marrow group, warming kidney group and nourishing kidney group according to weights, each group with 16 rats. The states and weights were recorded during the experiment. All the rats were killed in the seventh weekend. The level of IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 in serum of AA rats were detected with radioimmunoassay. **Results**: Compared with the normal group, the level of IFN-γ and IL-2 in model group significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the level of TNF-a in model group was with an increased trend. Compared with the model group, the level of IFN-γ, TNF-a and IL-2 in treatment groups were with a decreased trend. Compared with the normal group, the level of I L-4, IL-5 and IL-10 in model group significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the model group, the level of IL-4, IL-5 and IL-10 in treatment groups were with an increased trend. **Conclusion**: The tonifying kidney, benefiting marrow and engendering blood method can slow down the progression of AA by means of regulating the level of IFN-γ, TNF-a, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 in serum of AA rats, as analyzed, adjust immune system and reduce the immunologic injury. The nourishing kidney and engendering blood method is better than benefiting marrow and warming kidney method.

Key Words Aplastic anemia; Tonifying kidney, benefiting marrow and engendering blood method; Serum cytokines; Radioimmunoassay

中图分类号:R556.5;R242;R392.7 **文献标识码**:A **doi**:10.3969/j.issn.1673 - 7202.2014.06.006

再生障碍性贫血(Aplastic Anemia, AA)中存在免疫系统紊乱,造血调控因子表达异常。AA 大鼠免疫功能异常,细胞因子表达异常,$CD4^+$ T 细胞中 Th1 细胞产生的 IFN - γ、IL - 2、TNF - α 负调控升高,Th2 细胞分泌的细胞因子 IL - 4、IL - 5、IL - 10 正调控降低,使 Th0 细胞向 Th1/Th2 细胞分化[1]。我们在建立苯与环

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)——基于"肾藏精"的脏象理论基础研究——从障碍性贫血探讨"肾生髓"理论的研究(编号:2010CB530406)

作者简介:张丰丰,女,研究生,研究方向:中医药防治再生障碍性贫血机制的研究,E - mail:zhangfengzhun@163.com

通信作者:赵宗江,男,教授,博士生导师,主任医师,邮编:100029,电话:(010)64286988,E - mail:zongjiangz@sina.com

磷酰胺诱导 AA 大鼠模型的基础上，探讨补肾益髓生血法对 AA 大鼠 Th1/Th2 细胞分泌细胞因子的影响。

1　材料与方法

1.1　实验动物　雄性清洁级 SD 大鼠 85 只，健康，体质量(250 ±20)g，购自北京华阜康生物科技有限公司(许可证编号：SCXK 京 2009 －0007)。实验动物饲养在洁净级动物房置于洁净动物橱(YX －系列专利号 EJ932041477 北京文慧净化设备厂)中，适应性喂养 1 周，普通固体饲料进食，自由饮水。

1.2　药物与试剂　苯(北京化工厂，产品批号：20110808)、环磷酰胺(山西普德药业有限公司，产品批号：20101103)；司坦唑醇片(广西南宁百会药业集团有限公司，产品批号：100820)；益髓生血颗粒(简称：益髓生血，中国中医科学院广安门医院，产品批号：20110506)；温肾益髓生血浸膏(简称：温肾生血，中国中医科学院广安门医院，批号：20110507)；滋肾益髓生血浸膏(简称：滋肾生血，中国中医科学院广安门医院，产品批号：20110508)；水合氯醛(沈阳试剂厂，产品批号：820601)。

1.3　仪器　精密电子天平；微量加样器；低温高速离心机；低温冰箱等。

2　实验方法

2.1　AA 大鼠模型的建立　85 只 SD 大鼠适应性喂养 2 周后按体质量区段随机分组为：正常组 10 只，造模组 75 只。根据两次预实验结果，造模组按 1 mL/kg 体质量皮下隔天注射苯，注射 7 周；取材前 10 d 按 25 mg/kg 腹腔注射环磷酰胺，连续注射 3d。将造模组大鼠按体质量随机分为 5 组，分别为模型组、西药组、益髓生血组、温肾生血组、益髓生血组，各 15 只[1]。

2.2　给药方法　AA 大鼠造模 3 周后，按西药组(2.8 mg/kg)、益髓生血组(3.5 g/kg)、温肾生血组(3.5 g/kg)和滋肾生血组(3.5 g/kg)给予相应药物灌胃给药，灌胃剂量按 1 mL/100 g 体质量系数计算，每天 1 次，模型组和正常组大鼠给予等量去离子水灌胃，灌胃用药 4 周。全部大鼠均分笼饲养，给予普通大鼠维持料及自来水自由饮食。

2.3　取材　治疗 4 周后，各组大鼠分别采用腹腔注射 10% 水合氯醛(0.35 mL/100 g)麻醉。经股动脉取血入 10 mL 干净离心管，静置 2 h 后，低温高速离心(4 ℃，2 000 r/min)20 min，抽取上层血清，－20 ℃保存，检测相应细胞因子 IFN －γ、IL －2、TNF －α、IL －4、IL －5、IL －10。

3　实验内容

放免法检测血清中细胞因子 IFN －γ、IL －2、TNF －α、IL －4、IL －5、IL －10 含量。

1)取聚乙烯试管编号，采用平衡法，按表 1 进行操作。

表 1　试剂加样表(μL)

试剂	T	NSB	S0	S1 －S5	样品
缓冲液	—	200	100	—	—
标准品	—	—	—	100	—
样品	—	—	—	—	100
抗体	—	—	100	100	100
125I －细胞因子	100	100	100	100	100
摇匀 4 ℃放置 24 h					
分离剂	—	500	500	500	500

2)混匀，室温放置 15 min 后，3 500 r/min 4 ℃离心 20 min，弃上清液，测沉淀 cpm 数。

3)计算结果，以 N/T、B/T 计算 NSB、S0 结合百分率，以 B/B0 计算标准及待测样品结合百分率，在半对数坐标纸上绘制标准曲线，并查出样品值，或由自动 r 计数仪预先编制程序。直接给出有关参数，标准曲线及样品浓度。

4　结果

血清细胞因子检测，与正常组相比，模型组 IFN －γ、IL －2、TNF －α 显著升高($P<0.01$)；与模型组相比，各治疗组 IFN －γ、IL －2、TNF －α 均显著降低($P<0.01$)；与正常组比较，模型组 IL －4、IL －5、IL －10 显著降低($P<0.01$)；与模型组比较，各治疗组 IL －4、IL －5、IL －10 均明显升高($P<0.05$，$P<0.01$)。具体见表 2。

表 2　补肾益髓生血法对 AA 大鼠血清 IFN －γ、IL －2、TNF －α、IL －4、IL －5、IL －10 表达的影响($\bar{x}\pm s$，n =6)

组别	IFN －γ	TNF －α	IL －2	IL －4	IL －5	IL －10
正常组	27.98 ±3.68	1.18 ±0.06	6.76 ±0.82	1.18 ±0.07	21.88 ±0.52	45.28 ±2.11
模型组	48.51 ±3.62△△	1.52 ±0.06△△	9.15 ±0.39△△	0.76 ±0.08△△	17.29 ±0.47△△	25.53 ±1.64△△
康力龙组	34.53 ±1.41▲▲	1.18 ±0.05▲▲	4.77 ±0.25▲▲	1.17 ±0.03▲▲	19.61 ±1.01▲	41.36 ±2.37▲▲
益髓生血组	29.09 ±4.13▲▲	1.16 ±0.07▲▲	6.03 ±0.56▲▲	1.23 ±0.02▲▲	18.83 ±0.53	36.70 ±4.37▲▲
温肾生血组	33.28 ±2.64▲▲	1.21 ±0.04▲▲	5.03 ±0.39▲▲	1.20 ±0.03▲▲	19.63 ±0.82▲▲	39.95 ±1.51▲▲
滋肾生血组	38.95 ±4.90	1.27 ±0.06▲▲	6.30 ±0.49▲▲	1.07 ±0.08▲▲*	19.95 ±0.29▲▲	40.54 ±2.48▲▲
F	3.838	4.642	7.146	9.431	5.901	7.231

注：与正常组比较，△△$P<0.01$；与模型组比较，▲$P<0.05$，▲▲$P<0.01$；与益髓生血组比较，*$P<0.05$。

5 讨论

AA 发病机制极为复杂,有造血干细胞损伤、骨髓微环境异常、免疫功能异常等学说,近年来有学者认为 AA 的病理机制主要是 T 细胞介导的免疫异常,造成造血干细胞大量凋亡引起造血功能损伤[2-3]。T 淋巴细胞根据膜表面抗原分为 $CD3^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD8^+$ T 淋巴细胞。大量实验证明,再障患者 CD3、CD4 减少,CD8 细胞数量相对增多,CD4/CD8 比值降低,甚至倒置,Th1/Th2,Tc1/Tc2 细胞比值升高,且活化的效应细胞明显增多[4-5];约 70% 以上的原发和继发性再障患者免疫功能异常在发病中起了重要作用,研究再障免疫机制对 AA 的研究具有重要的理论意义和实用价值[6]。

益髓生血颗粒是根据中医的肾藏精生髓理论结合临床实践研制出的方药,具有滋阴补肾、益髓生血、补气健脾的功效,以补肾为主,兼以健脾养肝;在临床治疗 AA 上起到了重要的作用,益髓生血颗粒中山茱萸、何首乌为君,滋阴补肾[7],意在补肾中真阴(真精),益髓生精化血;熟地黄、补骨脂、炙黄芪、阿胶、党参、当归为臣,其中熟地黄、补骨脂助君药生精化血,加强补肾之功;补骨脂生发阳气,取景岳"善补阴者,必阳中求阴",炙黄芪、党参补中益气,阿胶滋阴补血,当归养血,四药合用,益气补血;鸡血藤、鳖甲为佐药,活血化瘀、软坚散结;砂仁为使药,以防滋腻;诸药合用,以补肾为主,共奏滋补肝肾之阴、益气补血、活血化瘀之功。现代医学研究证明益髓生血颗粒具有保护细胞膜增加免疫功能作用[8]。

温肾生血方是在益髓生血颗粒的基础上加入温肾成分淫羊藿。中药淫羊藿性辛温味甘,具有补肾阳,强筋骨,祛风湿的功效[9]。淫羊藿及其主要成分均能促进成骨细胞增殖,提高碱性磷酸酶活性,促进骨细胞形成[10]。研究表明,淫羊藿多糖确有拮抗免疫功能低下的作用,能提高机体的细胞免疫及体液免疫功能[11]。临床和实验研究证明,淫羊藿多糖在治疗 AA 时可调节免疫系统,刺激骨髓造血和改善造血微环境[12]。温肾生血方在益髓生血颗粒的基础上加入淫羊藿,在治疗 AA 时起到了加强温肾助阳的作用。

滋肾生血方是在益髓生血颗粒的基础上加入了滋肾成分女贞子。中药女贞子是我国传统的扶正固本药物。具有养阴气、平肝火、健腰膝、壮筋骨、滋补肝肾、乌须发等功效。大量研究表明,女贞子具有调节免疫系统,促进造血的功能。用酒蒸和生女贞子的水煎剂均能提高小鼠脾、胸腺指数[13]。研究表明,女贞子醇提取液对 T 淋巴细胞、单核巨噬细胞具有促进作用;能消除恶性肿瘤患者抑制性 T 细胞的活性,女贞子在体内对 T 细胞的促进作用,是通过增强细胞表面受体的活性来实现的[14-15]。同时,研究表明,女贞子醇提物和其有效成分齐墩果酸对环磷酰胺所致的白细胞降低有治疗作用,女贞子还可以促进造血功能和有抗血小板的凝聚作用[16]。滋肾生血方在益髓生血颗粒的基础上加入女贞子,在治疗 AA 时起到了加强滋补肾阴的作用。

AA 大鼠免疫功能异常,细胞因子表达异常,$CD4^+$ T 细胞中 Th1 细胞产生的 IFN-γ、IL-2、TNF-α 负调控升高,Th2 细胞分泌的细胞因子 IL-4、IL-5、IL-10 正调控降低,使 Th0 细胞向 Th1/Th2 细胞分化。本实验研究表明,AA 大鼠外周血中,IFN-γ、IL-2、TNF-α 升高,IL-4、IL-5、IL-10 降低,经过治疗后,IFN-γ、IL-2、TNF-α 均有降低,IL-4、IL-5、IL-10 均有升高;AA 存在免疫损伤及血清细胞因子的分泌失常。补肾益髓生血法能够降低 Th1 细胞分泌细胞因子 IFN-γ、IL-2、TNF-α,增加 Th2 细胞分泌的细胞因子 IL-4、IL-5、IL-10,在 Th0 细胞的分化过程中起到重要的调节作用。说明补肾益髓生血法可能通过调控 AA 免疫系统 T 细胞的调节作用,起到明显的 AA 血液系统调节及延缓病程进展的作用。益髓生血颗粒通过益髓填精促进骨髓造血功能,温肾生血方在益髓生血的基础上增加了温补肾气的作用,而滋肾生血方在益髓生血的基础上增加了滋肾阴的作用,益髓生血方、滋肾益髓生血方、温阳益髓生血方三者对 AA 大鼠作用明显,且滋肾益髓生血方疗效更优,说明补肾益髓生血法可以通过调控 AA 相关 IFN-γ、IL-2、TNF-α、IL-4、IL-5、IL-10,改善 AA 免疫功能,延缓 AA 的病程进展,其调节通路和机制,有待进一步研究证实。

参考文献

[1] 张丰丰. 补肾益髓生血法对苯与 CTX 诱导 AA 大鼠 T-bet/IFN-γ 信号通路影响的实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.

[2] 刘敏,王运律,胡琦,等. 慢性再生障碍性贫血患者 CD28 共刺激分子及 Fas 的表达[J]. 免疫学杂志,2008,24(5):599-600.

[3] Young NS, Scheinberg P, Calado RT. Aplastic anemia[J]. Curropin Hematol, 2008, 15(3):162-168.

[4] Kaito K, Otsubo H, Usui N, et al. Th1/Th2 lymphocyte balance in patients with aplastic anemia[J]. Rinsho Byori, 2004, 52:569-573.

[5] Giannakoulas NC, Karakantza M, Theodorou GL, et al. Clinical relevane of balance between type1 and type2 immune responses of lymphocyte subpopulations in aplastic anemia patients[J]. Br J Haematol, 2004, 124:97-105.

[6] 张涛. 再生障碍性贫血骨髓 T 淋巴细胞克隆的研究[D]. 西安:第四军医大学,2001.

(下接第 712 页)

nipulative Physiol Ther, 1998, 21: 520 – 527.

[45] Fejer R, Jordan A, Hartvigsen J. Categorizing the severity of neck pain: establishment of cut – points for use in clinical and epidemiological research[J]. Pain, 2005, 119: 176 – 182.

[46] Wheeler AH, Goolkasian P, Baird AC, Darden BV. Development of the neck pain and disability scale—item analysis, face, and criterion – related validity[J]. Spine, 1999, 24: 1290 – 1294.

[47] White P, Lewith G, Prescott P. The core outcomes for neck pain: validation of a new outcome measure[J]. Spine, 2004, 29: 1923 – 1930.

[48] Cook CE, Richardson JK, Pietrobon R, Braga L, Silva HM, Turner D. Validation of the NHANES ADL scale in a sample of patients with report of cervical pain: factor analysis, item response theory analysis, and line item validity[J]. Disabil Rehabil, 2006, 22: 929 – 935.

[49] Lee CE, Browell LM, Jones DL. Measuring health in patients with cervical and lumbosacral spinal disorders: is the 12 – item short form health survey a valid alternative for the 36 – item short form health survey?[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2006, 89(5): 829 – 833.

[50] Hickey A, Barker M, Mc Gee H, O'Boyle C. Measuring health – related quality of life in older patient populations: a review of current approaches[J]. Pharmacoeconomics, 2005, 23 (10): 971 – 993.

[51] Chiu TTW, Lam T, Hedley AJ. Psychometric properties of a generic health measure in patients with neck pain[J]. Clin Rehabil, 2003: 505 – 513.

[52] Pietrobon R, Coeytaux RR, Carey TS, Richardson WJ, De Vellis RF. Standard scales for measurement of functional outcome for cervical pain or dysfunction: a systematic review[J]. Spine, 2002, 27(5): 515 – 522.

[53] Vernon H. The Neck Disability Index: state – of – the art, 1991 – 2008[J]. J Manipulative Physiol Ther, 2008, 31(7): 491 – 502.

[54] Jolles BM, Buchbinder R, Beaton DE. A study compared nine patient – specific indices for musculoskeletal disorders[J]. J Clin Epidemiol, 2005, 58: 791 – 801.

[55] Smedmark V, Wallin M, Arvidsson I. Inter – examiner reliability in assessing passive intervertebral motion of the cervical spine[J]. Man Ther, 2000, 5: 97 – 101.

[56] Pool JJ, Hoving JL, de Vet HC, VanMameren H, Bouter LM. The interexaminer reproducibility of physical examination of the cervical spine[J]. J Manipulative Physiol Ther, 2004, 27: 84 – 90.

[57] Van Trijffel E, Anderegg Q, Bossuyt PM, Lucas C. Interexaminer reliability of passive assessment of intervertebral motion in the cervical and lumbar spine: a systematic review[J]. Man Ther, 2005, 10: 256 – 69.

[58] Osterbauer PJ, Long K, Ribaudo TA, et al. Three – dimensional head kinematics and cervical range of motion in the diagnosis of patients with neck trauma[J]. J Manipulative Physiol Ther, 1996, 19: 231 – 237.

[59] Jordan A, Mehlsen J, Ostergaard K. A comparison of physical characteristics between patients seeking treatment for neck pain and matched healthy individuals[J]. J Manipulative Physiol Ther, 1997, 20: 468 – 75.

[60] Hanten WP, Olson SL, Russell JL, Lucia RM, Campell AH. Total head excursion and resting head posture: normal and patient comparisons[J]. Arch Phys Med Rehab, 2000, 81: 62 – 66.

[61] Olson SL, O'Connor DP, Birmingham G, Broman P, Herrera L. Tender point sensitivity, range of motion and perceived disability in subjects with neck pain[J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2000, 30: 13 – 20.

[62] Petersen CM, Johnson RD, Schuit D. Reliability of cervical range of motion using the OSI CA 6000 spine motion analyser on asymptomatic and symptomatic subjects[J]. Man Ther, 2000, 5: 82 – 88.

[63] Puglisi F, Ridi R, Cecchi F, Bonelli A, Ferrari R. Segmental vertebral motion in the assessment of neck range of motion in whiplash patients[J]. Int J Legal Med, 2004, 118: 235 – 239.

[64] Hoving J, Pool J, Van Mameren H, et al. Reproducibility of cervical range of motion in patients with neck pain[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2005: 56 – 59.

[65] Viikari – Juntura E. Interexaminer reliability of observations in physical examinations of the neck[J]. Phys Ther, 1987, 67: 1526 – 1532.

[66] Larsson B, Bjork J, Elert J, Gerdle B. Mechanical performance and electromyography during repeated maximal isokinetic shoulder forward flexions in female cleaners with and without myalgia of the trapezious muscle and in healthy controls[J]. Eur J Appl Physiol, 2000, 83: 257 – 267.

[67] Kumbhare DA, Balsor B, Parkinson WL, Harding Bsckin P, Bedard M, Papaioannou A. Measurement of cervical flexor endurance following whiplash[J]. Disabil Rehabil, 2005, 27: 801 – 807.

[68] Andersen JH, Gaardboe O. Musculoskeletal disorders of the neck and upper limb among sewing machine operators: a clinical investigation[J]. Am J Ind Med, 1993, 24: 689 – 700.

[69] Sandmark H, Niseli R. Validity of five common manual neck pain provocative tests[J]. Scand J Rehabil Med, 1995, 27: 131 – 136.

[70] Ljungquist T, Jensen IB, Nygren A, Harms – Ringdahl K. Physical performance tests for people with long – term spinal pain: aspects of construct validity[J]. J Rehabil Med, 2003, 35: 69 – 75.

(2014 – 04 – 28 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 706 页)

[7] 刘莉,邹阳,李俊丽,等. 补肾益髓对辐射损伤小鼠造血功能的影响 – 对辐射小鼠外周血相影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 217 – 221.

[8] 黄欣秋,张新华,王琳,等. β 地中海贫血复合血红蛋白 E18 例基因分析和补肾生血中药治疗临床研究[J]. 内科, 2006, 1(1): 15 – 17.

[9] 刘波,张睿,徐彭,等. 淫羊藿对去卵巢大鼠骨质疏松的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 168 – 171.

[10] 韩立民,刘波,徐彭. 淫羊藿总黄酮对成骨细胞增殖的影响[J]. 上海中医药杂志, 2003, 37(6): 54 – 56.

[11] 徐颖,牟孝硕,王刚. 淫羊藿多糖对免疫功能低下小鼠免疫功能的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2000, 17(6): 434 – 436.

[12] 贺今,王秀英,李晓东. 淫羊藿多糖对苯中毒致再生障碍性贫血免疫治疗进展[J]. 预防医学论坛, 2012, 18(9): 686 – 687.

[13] 贺新怀,席孝贤. 中医药与免疫学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 48.

[14] 阴健. 中药现代研究与临床应用(2)[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1993: 32.

[15] 范秦鹤. 女贞子研究进展[J]. 陕西中医学院学报, 1996, 19(1): 34 – 36.

[16] 蔡立明. 女贞子药理作用及其临床应用[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(5): 474 – 475.

(2014 – 04 – 28 收稿 责任编辑:洪志强)