

槲皮苷防治溃疡性结肠炎的药效学研究

李钦, 郑晓亮, 陈爱君, 张信岳* (浙江省医学科学院, 杭州 310013)

摘要:目的 观察槲皮苷防治溃疡性结肠炎及抗炎、镇痛、止泻等药效。方法 以醋酸灌肠复制溃疡性结肠炎模型, 大鼠从造模前 2 d 至造模后 6 d 给予槲皮苷 ($50, 200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 取结肠粘膜进行组织病理学检查以及丙二醛 (MDA)、髓过氧化物酶 (MPO) 测定。小鼠给予槲皮苷 ($75, 300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 4 d 后测定腹腔毛细血管通透性、醋酸 ip 引起扭体反应以及番泻叶煎剂 ig 引起腹泻潜伏期及次数变化。结果 槲皮苷减轻溃疡性结肠炎大鼠结肠病变程度, 降低结肠粘膜组织 MDA 及 MPO 水平 ($P < 0.05$); 抑制醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增加, 减少扭体次数 ($P < 0.05$); 对腹泻潜伏期及腹泻次数无显著影响 ($P > 0.05$)。结论 槲皮苷对大鼠溃疡性结肠炎具有防治作用, 并有抗炎、镇痛作用。

关键词: 槲皮苷; 溃疡性结肠炎; 抗炎; 镇痛; 止泻

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693 (2009) 03-0180-05

Protective Effect of Quercitrin Against Ulcerative Colitis in Rat

LI Qin, ZHENG Xiaoliang, CHEN Aijun, ZHANG Xinyue* (Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the protective effect of Quercitrin against ulcerative colitis in rats and anti-inflammatory, analgesic and anti-diarrhea effects of Quercitrin in mice. **METHODS** Rats treated with oral Quercitrin ($50, 200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) for 2 days before and 6 days after ulcerative colitis induced by acetic acid. Colonic pathological changes, tissue malondialdehyde (MDA) and myeloperoxidase (MPO) levels were determined. Anti-inflammatory, analgesic and anti-diarrhea effects of Quercitrin ($75, 300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) treated with oral for 4 days in mice were determined by penetrability of abdominal capillary vessel assay, acetic acid-induced writhing assay and senna-induced diarrhea assay respectively. **RESULTS** Quercitrin improved colonic pathological changes and reduced MDA and MPO levels in ulcerative colitis rats ($P < 0.05$). Quercitrin suppressed the increased penetrability of abdominal capillary vessel induced by acetic acid ($P < 0.05$); inhibited the writhing response induced by acetic acid ($P < 0.05$); but had no significant effect on diarrhea induced by senna in mice ($P > 0.05$). **CONCLUSION** Quercitrin has the protective effect against ulcerative colitis in rats and has anti-inflammatory and analgesic effects in mice.

KEY WORDS: Quercitrin; ulcerative colitis; anti-inflammatory; analgesic; anti-diarrhea

溃疡性结肠炎是一种病因不明的慢性炎性疾病, 常常反复发作而难以治愈, 其中有 5% ~ 10% 的患者会出现癌变。在疾病发展过程中产生的大量氧自由基是造成肠粘膜损伤的主要原因。槲皮素是一种具有多种生物活性的黄酮类物质, 具有较强的抗炎、抗氧化作用^[1], 但由于水溶性差, 限制了其作为药品或食品添加剂的应用。槲皮苷 (Quercitrin) 是槲皮素的糖苷, 又名栲素, 广泛存在于多种药用或食用植物中, 口服后体内易吸收, 近年来槲皮苷的提取分离方法日益成熟, 这使得其临床应用成为可能。槲皮苷在到达肠道后被肠道内细菌以及小肠尤其是结肠内富含的酶类分解为槲皮素和糖类^[2], 从而针对结肠部位可达到更高的有效浓度。目前尚无槲皮

苷治疗溃疡性结肠炎的相关研究报道, 本文旨在通过建立大鼠溃疡性结肠炎模型以及一系列抗炎、镇痛、止泻等相关小鼠模型, 对槲皮苷防治溃疡性结肠炎作用进行药效学评价, 为槲皮苷的开发应用提供临床前研究依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SD 大鼠, 体重 (200 ± 20) g, ♂; ICR 小鼠, 体重 (20 ± 2) g, ♀, 均由浙江省实验动物中心提供, 动物合格证号: SCXK (浙) 2003-0001 号。

1.2 实验环境

实验均在清洁级动物实验室内进行, 温度 (20 ± 2) °C, 相对湿度 (70 ± 10) %, 除特殊说明外自由

基金项目: 浙江省医学科学院青年科研启动经费 A10505Q

作者简介: 李钦, 女, 硕士 * 通信作者: 张信岳, 男, 副研究员

Tel: (0571) 88215600

E-mail: zhangxy2003@hzcmc.com

摄取食物和饮水,全价颗粒饲料来源于浙江省实验动物中心。

1.3 药物与试剂

槲皮苷(成都天福堂经济有限责任公司,批号:060120,HPLC>98%),醋酸泼尼松龙注射液(浙江仙琚制药股份有限公司,批号:050610),阿司匹林肠溶片(南京白敬宇制药有限责任公司,批号:060904),克痢莎胶囊(南洋药业生产,批号:20060516),冰醋酸(北京化工厂),伊文思兰(中国医药集团上海化学试剂公司进口分装),番泻叶(浙江省中医院中药房,热水浸泡并煮沸 2 min,制成 20% 的煎剂),丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)以及考马氏亮蓝测定试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

1.4 仪器

721 分光光度计(上海第三分析仪器厂)、AT-738 半自动生化分析仪(上海安泰分析仪器有限公司)。

1.5 大鼠分组、醋酸致溃疡性结肠炎^[3]及药物干预

取健康 SD 大鼠 50 只,体重(200±20)g,♂,随机分为正常对照组、溃疡性结肠炎模型对照组、阳性对照药物醋酸泼尼松龙 5 mg·kg⁻¹组、槲皮苷 50, 200 mg·kg⁻¹组,分别 ig 给予相应药物,正常对照组以及溃疡性结肠炎模型对照组 ig 给予等体积 0.5% CMC-Na,每天一次,2 d 后造模。溃疡性结肠炎造模方法为:大鼠禁食不禁水 48 h,戊巴比妥钠 30 mg·kg⁻¹ ip 麻醉后将导尿管经肛门插入 8 cm,注入 1 mL 10% 醋酸生理盐水溶液(正常对照组用生理盐水代替醋酸溶液),头部朝下肛门朝上手托 20 s 后再注入 2 mL 生理盐水冲洗 1 次。继续给药 6 d,末次给药后禁食 12 h,断颈处死,迅速剖腹取出肛门至盲肠末端的整个结肠和直肠段,沿肠系膜缘剪开肠腔,用生理盐水将肠内容物冲洗干净,滤纸拭干,然后将整个肠段平铺于铝板上,数码相机拍照用于肉眼观察评分,评分标准^[1]见表 1。留取各组大鼠结肠病变最明显处组织两块,一块以 10% 福尔马林固定,用以制作病理切片进行组织病理学评价,另一块准确称重,制成不同浓度组织匀浆,按试剂盒方法测定丙二醛(MDA)和髓过氧化物酶(MPO)含量。

1.6 小鼠分组,醋酸致腹腔毛细血管通透性变化模型^[4]及药物干预

取健康 ICR 小鼠 50 只,体重(20±2)g,♀♂,随机分为正常对照组、模型对照组、阳性对照药物阿司匹林 200 mg·kg⁻¹组、槲皮苷 75, 300 mg·kg⁻¹组,每组 10 只,分别 ig 给予相应药物,正常对照组

表 1 结肠损伤巨检评分标准

Tab 1 Score of colonic pathological changes detected by external examination

病变类型	病变程度	病变计分
肠外壁粘连	没有粘连	0
	轻微粘连	1
	粘连严重,结肠周围组织粘连成环	2
肠壁病变性的异常变宽	没有变化	0
	轻微变宽	2
	严重变宽,甚至有些膨胀	3
肠壁内表面溃疡	没有溃疡	0
	单个溃疡面最大线形长度<1 cm	1
	多个溃疡面最大线形长度<1 cm	2
	多个溃疡面最大线形长度>1 cm	3
肠壁厚度	<1.5 mm	0
	1.5~3 mm 之间	1
	>3 mm	2

以及模型对照组 ig 给予等体积 0.5% CMC-Na,每天一次,4 d 后造模。造模方法为末次给药后 1 h,尾静脉注射 0.5% 伊文思兰水溶液 10 mL·kg⁻¹,随即每只 ip 0.6% 醋酸 0.2 mL(正常对照组注射等量生理盐水),20 min 后断颈处死开腹,以 6 mL 生理盐水冲洗腹腔,收集冲洗液,以 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液于 590 nm 处比色,以 OD 值表示醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性的变化。

1.7 小鼠分组,醋酸致小鼠扭体反应模型^[4]及药物干预

取健康 ICR 小鼠 40 只,体重(20±2)g,♀♂,随机分为模型对照组、阳性对照药物醋酸泼尼松龙 7.5 mg·kg⁻¹组、槲皮苷 75, 300 mg·kg⁻¹组,每组 10 只,分别 ig 给予相应药物,模型对照组 ig 给予等体积 0.5% CMC-Na,每天一次,4 d 后造模。造模方法为末次给药后 1 h,每只 ip 0.6% 醋酸 0.5 mL,记录 15 min 内扭体反应潜伏期及次数。

1.8 小鼠分组,番泻叶致小鼠腹泻模型^[5]及药物干预

取健康 ICR 小鼠 40 只,体重(20±2)g,♀♂,随机分为模型对照组、阳性对照药物克痢莎胶囊 300 mg(kg⁻¹组)、槲皮苷 75, 300 mg·kg⁻¹组,每组 10 只,分别 ig 给予相应药物,模型对照组 ig 给予等体积 0.5% CMC-Na,每天一次,4 d 后造模。造模方法为末次给药前 12 h 禁食,末次给药后 30 min 每只小鼠 ig 给予 20% 番泻叶煎剂 30 mL·kg⁻¹体重,单个放置在垫有滤纸(15 cm×25 cm)的塑料笼内,

每隔 1 h 换垫纸,观察小鼠腹泻潜伏期以及 6 h 内的腹泻摊数。

1.9 统计分析

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 for windows 统计软件,各组均数组间比较采用 One-Way ANOVA, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 槲皮苷对醋酸致大鼠溃疡性结肠炎的影响

醋酸造模后结肠巨检显示结肠肠壁粘连、增厚,内表面溃疡($P < 0.05$),槲皮苷 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组结肠病理损伤显著改善($P < 0.05$),改善程度与阳性药物醋酸泼尼松龙 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组相似,槲皮苷 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组虽有一定改善,但与模型组无显著差异($P > 0.05$),见表 2。

表 2 槲皮苷对醋酸致溃疡性结肠炎大鼠结肠病变巨检评分的影响($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effects of Quercitrin on colonic pathological changes in ulcerative colitis rats induced by acetic acid($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	病理巨检评分
正常组	—	0.00 ± 0.00
模型组	—	$5.90 \pm 2.38^{1)}$
醋酸泼尼松龙	5	$3.40 \pm 2.76^{2)}$
槲皮苷	200	$3.30 \pm 2.06^{2)}$
槲皮苷	50	4.00 ± 2.40

注:与正常组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$
Note:Compared with control group,¹⁾ $P < 0.05$; Compared with model group,²⁾ $P < 0.05$

醋酸造模后局部结肠粘膜 MDA 及 MPO 明显升高($P < 0.05$),槲皮苷 $200, 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 MDA 和

MPO 含量较模型组均显著降低($P < 0.05$),作用与阳性药物醋酸泼尼松龙组相当,见表 3。

表 3 槲皮苷对醋酸致溃疡性结肠炎大鼠结肠粘膜 MDA 和 MPO 的影响($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effects of Quercitrin on MDA and MPO in colonic tissue from ulcerative colitis rats induced by acetic acid($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	MDA/ $\text{nmol} \cdot (\text{mg prot})^{-1}$	MPO/ $\text{U} \cdot \text{g}^{-1}$
正常组	—	10.94 ± 3.62	0.393 ± 0.122
模型组	—	$14.73 \pm 2.95^{1)}$	$0.815 \pm 0.335^{1)}$
醋酸泼尼松龙	5	$11.35 \pm 2.40^{2)}$	$0.545 \pm 0.272^{2)}$
槲皮苷	200	$11.53 \pm 2.22^{2)}$	$0.479 \pm 0.144^{2)}$
槲皮苷	50	$11.54 \pm 3.23^{2)}$	$0.410 \pm 0.134^{2)}$

注:与正常组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$
Note:Compared with control group,¹⁾ $P < 0.05$; Compared with model group,²⁾ $P < 0.05$

病理学检查发现正常组大鼠结肠粘膜上皮完整、连续,腺体排列规则、结构清楚、分泌功能活跃,粘膜、固有膜内血管纤维间质正常,肌层无异常;模型组大鼠结肠粘膜可见不同程度的灶性糜烂,粘膜腺体破坏,粘膜及粘膜下有大量炎症细胞(淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞)浸润,淋巴细胞散在分布,处于增殖状态(浆多、核大、染色质稀疏),粘膜层变薄,粘膜下固有层局部充血、水肿;槲皮苷 $200, 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组:溃疡较浅表,溃疡旁上皮修复明显,腺体增生活跃,隐窝、肠腺及间质可见较多急慢性炎细胞浸润,病理损伤情况与阳性药物醋酸泼尼松龙组相似,见图 1。

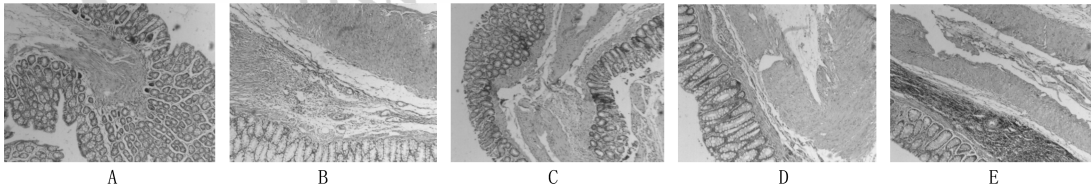


图 1 HE 染色光学显微镜检测醋酸致溃疡性结肠炎大鼠结肠粘膜病理变化

A - 正常组,结肠粘膜无任何异常;B - 模型组,结肠粘膜充血、有坏死灶、炎症细胞大量浸润;C - 醋酸泼尼松龙 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组,少量炎症细胞浸润,未见充血以及坏死灶;D - 槲皮苷 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组,结肠粘膜炎症细胞浸润程度明显减轻;E - 槲皮苷 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组,结肠粘膜炎症细胞浸润程度略有减轻($\times 200$)

Fig 1 HE stain detected colonic pathological changes in ulcerative colitis rats induced by acetic acid

A - Microscopic appearance of rat colon in the control groups; B - model groups; C - Prednisolone Acetate $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ groups; D - Quercitrin $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ groups; E - Quercitrin $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ groups($\times 200$)

2.2 槲皮苷对醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性改变的影响

醋酸引起小鼠腹腔毛细血管通透性增加,腹腔液中伊文思兰含量显著增加($P < 0.05$),槲皮苷

$300, 75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可抑制醋酸引起的腹腔毛细血管通透性增加,腹腔液中伊文思兰含量显著减少($P < 0.05$),与阳性药物阿司匹林 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 作用相当,见表 4。

表4 槲皮苷对醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性改变的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 4 Effects of Quercitrin on the penetrability of abdominal capillary vessel in mice treated with acetic acid($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	OD 值
正常组	—	0.022 ± 0.011
模型组	—	$0.150 \pm 0.060^{1)}$
阿司匹林	200	$0.065 \pm 0.018^{2)}$
槲皮苷	300	$0.069 \pm 0.023^{2)}$
槲皮苷	75	$0.069 \pm 0.060^{2)}$

注:与正常组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$
Note:Compared with control group,¹⁾ $P < 0.05$; Compared with model group,²⁾ $P < 0.05$

2.3 槲皮苷对醋酸致小鼠扭体痛的影响

醋酸引起小鼠扭体痛反应,槲皮苷 $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可抑制醋酸引起的扭体反应($P < 0.05$),作用与阳性药物醋酸泼尼松龙 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 相当,但对扭体潜伏期无显著影响($P > 0.05$),槲皮苷 $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 对扭

表6 槲皮苷对番泻叶致小鼠腹泻的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 6 Effects of Quercitrin on the senna-induced diarrhea in mice($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	腹泻潜伏期/min	腹泻累积次数/次		
			2 h	4 h	6 h
模型组	—	101 ± 21	4.3 ± 3.1	9.3 ± 3.5	10.0 ± 3.5
克痢莎胶囊	300	$124 \pm 26^{1)}$	$1.9 \pm 1.7^{1)}$	6.8 ± 2.7	7.8 ± 3.8
槲皮苷	300	111 ± 14	2.6 ± 2.2	7.3 ± 2.1	8.4 ± 1.6
槲皮苷	75	103 ± 19	3.3 ± 2.3	7.1 ± 2.1	8.1 ± 2.4

注:与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$
Note:Compared with model group,¹⁾ $P < 0.05$

3 讨论

溃疡性结肠炎的病因多样,可能与免疫、遗传、继发性感染、氧自由基损伤以及外源性刺激等多方面因素有关。醋酸灌肠诱导大鼠溃疡性结肠炎主要由肠粘膜分泌的半胱氨酰白三烯介导,与人类炎症性肠疾病在发病机理上相似^[6]。笔者的研究发现槲皮苷能减轻溃疡性结肠炎大鼠结肠病变程度,降低结肠粘膜组织 MDA 及 MPO 水平。MDA 是一种脂质过氧化产物,反映机体细胞受氧自由基攻击的严重程度。实验结果表明槲皮苷可减轻氧自由基引起的结肠黏膜损伤,该作用可能与病变部位槲皮素抗氧化作用有关^[7]。MPO 是中性粒细胞嗜天青颗粒中含量较高的过氧化物酶类,组织中的巨噬细胞不含 MPO,若组织中 MPO 活性增高,则反映组织中中性粒细胞增加,有炎症发生。实验中组织 MPO 活性降低表明槲皮苷可减轻病变部位炎症程度,这一结果与组织病理学检查结果一致。

机体急性炎症时局部血管扩张,毛细血管通透性增加,血管-组织屏障功能改变,血浆蛋白透入血

体反应无显著影响($P > 0.05$),见表5。

表5 槲皮苷对醋酸致小鼠扭体痛的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 5 Effects of Quercitrin on the acetic acid-induced writhing in mice($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	扭体潜伏期/min	扭体次数/次
模型组	—	4.33 ± 1.15	26.86 ± 10.76
醋酸泼尼松龙	7.5	$6.29 \pm 1.89^{1)}$	$12.43 \pm 8.04^{1)}$
槲皮苷	300	4.50 ± 0.58	$14.86 \pm 8.99^{1)}$
槲皮苷	75	4.57 ± 1.27	21.57 ± 9.14

注:与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$
Note:Compared with model group,¹⁾ $P < 0.05$

2.4 槲皮苷对番泻叶致小鼠腹泻的影响

番泻叶引起小鼠腹泻,阳性药物克痢莎胶囊 $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 显著延长腹泻潜伏期,减少腹泻次数($P < 0.05$),槲皮苷 $300, 75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 对小鼠腹泻略有治疗作用,但与模型组比较无统计学差异($P > 0.05$),见表6。

管外组织速率加快。我们通过实验发现槲皮苷可抑制醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增加,证明槲皮苷在非特异性炎症的急性时相即可发挥抗炎功效。该结果与张文举^[8]等对槲皮素的研究结果吻合。小鼠腹腔注射醋酸等化学刺激物后引起炎症疼痛而产生扭体,宋必卫^[9]等发现抑制氧自由基生成的别嘌呤能抑制扭体反应,推测化学刺激引发腹腔炎症产生氧自由基是引起扭体反应的原因之一。我们通过实验发现槲皮苷可减少小鼠扭体次数,提示槲皮苷具有镇痛作用,该作用可能与其抗氧自由基作用有关。

综上,槲皮苷对大鼠溃疡性结肠炎具有一定的防治作用,并有抗炎、镇痛作用。

REFERENCES

[1] NIJVELDT R J, VAN NOOD E, VAN HOORN D E, et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications [J]. Am J Clin Nutr, 2001, 74(4):418-425.
[2] KNEKT P, JARVINEN R, REUNANEN A, et al. Flavonoid

- intake and coronary mortality in Finland: a cohort study [J]. BMJ, 1996, 312(7029):478-481.
- [3] YANG X L, WU Y J, GE B. Experimental study of acetic acid-induced colitis in rats [J]. J Lanzhou Univ (Med Sci)(兰州大学学报:医学版), 2005, 31(1):5-9.
- [4] ZHANG J S, YAO Z, NI W F. Studies on the anti-inflammation and analgesic effects of Danel capsule [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2003, 20(5):355-357.
- [5] ZHANG G S, WEI Y, ZHANG G P. Study of the anti-diarrhea effect of Magnolol on mice [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med (现代中西医结合杂志), 2007, 16(4):461-462.
- [6] SHARON P, STENSON WF. Metabolism of arachidonic acid in acetic acid colitis in rats Similarity to human inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 1985, 88(1 Pt 1):55-63.
- [7] XIA W M, CHEN Q, ZHANG L M, et al. Experimental study on the scavenging of active oxygen species by flavonoids [J]. Acad J Second Mil Med Univ (第二军医大学学报), 1997, 18(4):363-365.
- [8] ZHANG W J, CHEN B T, WANG C Y, et al. Mechanism of quercetin as an antidiarrheal agent [J]. J First Mil Med Univ(第一军医大学学报), 2003, 23(10):1029-1031.
- [9] WANG J, SONG B W, MA C G, et al. Pain and oxygen free radicals [J]. Chin Pharm Bull (中国药理学通报), 1998, 14(2):107-109.

收稿日期:2008-02-25