

香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠血液流变性及凝血功能的影响

李胜存, 王一川, 韩吉春, 尚靖*

中国药科大学中药学院, 南京 210000

摘要: 本研究采用肾上腺素冰水浴联用法建立大鼠急性血瘀模型, 研究香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠血液流变性和凝血功能的影响。通过对大鼠血流变学、凝血四项和血小板最大聚集率的检测, 我们发现, 急性血瘀模型组大鼠的全血黏度、血浆粘度、全血高/低切相对粘度、红细胞聚集指数、血小板最大聚集率、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和纤维蛋白原含量 (FIB) 均显著性升高, 而凝血酶原时间 (PT) 和凝血酶时间 (TT) 却显著性降低。而香茅草油提取物能有效改善急性血瘀模型大鼠的血液流变性和凝血功能, 主要表现为: 香茅草油提取物组大鼠的全血黏度、全血高/低切相对粘度、红细胞聚集指数、血小板最大聚集率、APTT 和 FIB 均显著性降低, 而 PT 和 TT 却显著性升高。

关键词: 香茅草油提取物; 急性血瘀模型; 凝血功能; 血液流变学

中图分类号: R965

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.S.002

Effect of Citronella Oil Extract on Hemorheology and Coagulation Function in Acute Blood Stasis Model Rats

LI Sheng-cun, WANG Yi-chuan, HAN Ji-chun, SHANG Jing*

School of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China

Abstract: The purpose of the present study was to examine the effects of Citronella oil extract on hemorheology and coagulation function in acute blood-stasis model rats. Acute blood stasis syndrome was induced by placing the rats in ice-cold water following injections with epinephrine. The hemorheological indicators, blood coagulation indicators, and platelet maximum aggregation were measured. We found that whole blood viscosity, plasma viscosity, whole blood low-cut relative viscosity, whole blood high-cut relative viscosity, erythrocyte aggregation index, platelet accumulation rate, fibrinogen (FIB) and activated partial thromboplastin time (APTT) were significantly increased, thrombin time (TT) and prothrombin time (PT) were significantly decreased in acute blood stasis model group. However, treatment with citronella oil extract significantly increased the whole blood viscosity, plasma viscosity, whole blood low-cut relative viscosity, whole blood high-cut relative viscosity, erythrocyte aggregation index, platelet accumulation rate, FIB and APTT, and decreased PT and TT. Overall, the results of the present study suggested that citronella oil extract can significantly improve the hemorheology and coagulation function in acute blood stasis syndrome rats.

Key words: citronella oil extract; acute blood stasis model; coagulation function; hemorheology

血瘀证是中医临床常见的一种证型, 指瘀血内阻, 以疼痛, 肿块, 出血, 舌紫, 脉涩等为主要表现的证候。凡离开经脉的血液, 未能及时排出或消散, 而停留于某一处; 或血液运行受阻, 壅积于经脉或器官之内, 失却生理功能者, 均属瘀血。血瘀证的临床表

现为: 疼痛如针刺、固定、拒按、夜间加重。体表肿块青紫, 腹内肿块坚硬而推之不移。出血紫暗或夹有血块, 大便色黑如柏油状。面色黧黑, 唇甲青紫, 眼下紫斑, 肌肤甲错, 腹部青筋显露, 皮肤出现丝状红缕。妇女经闭, 或为崩漏。舌质紫暗、紫斑、紫点, 舌下脉络曲张, 或舌边有青紫色条状线, 脉涩, 或结代, 或无脉^[1]。血瘀证严重威胁着人们的健康生活, 因此寻找一种有效治疗血瘀证的药物是十分必要的。

香茅草 [*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf] 属于禾本科草本植物, 主要生长在亚热带地区, 具有柠檬

收稿日期: 2018-01-17 接受日期: 2018-03-21

基金项目: 新疆科学技术规划 (2014AB043); 青海省科技规划 (3772015-ZJ-733); 江苏省产学研前瞻性联合研究项目 (BY2016078-02)

* 通讯作者 E-mail: shangjing21cn@cpu.edu.cn

香味,故又名柠檬草。香茅草具有和胃通气、醒脑和缓解焦虑等作用。有研究发现香茅草油具有抑菌、抗氧化、止痛和免疫调节等作用^[2],并且其主要成分 β -榄香烯具有很好的抗肿瘤作用,是抗肿瘤药榄香烯乳注射液3种成分中的主要成分^[3,4]。我们以前的研究也发现, β -榄香烯具有很好的抗氧化作用,并且可以显著降低血脂,改善血液黏度,具有很好的抗动脉粥样硬化作用^[5-8],这让我们推测香茅草可能对血液流变性有一定的影响,可能会具有改善血瘀证作用。故本研究通过急性血瘀动物模型,观察香茅草油对血液流变性和凝血指标的作用,以期香茅草油在治疗血瘀证上提供初步的理论依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

香茅草(石药集团远大(大连)制药有限公司,批号:20161228);盐酸肾上腺素注射液(批号10160502,上海禾丰制药有限公司)。羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司)。

1.2 仪器

ZL系列全自动血流变测试仪(ZL6000i北京众驰伟业科技发展有限公司);全自动血凝分析仪(希森美康CA-660);LG-PAPER-I型血小板聚集仪;TDZ4-WS台式低速离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.3 实验动物

SPF级SD大鼠雌、雄各半,质量180~220g,上海市实验动物中心提供,合格证号SCXK(沪)2013-0016。

2 方法

2.1 香茅草挥发油的提取。

本研究采用超临界CO₂流体萃取法提取香茅草油。具体操作如下:使用中药粉碎机将香茅草粉碎成粉末,取5g粉末放入10mL超临界CO₂萃取池中萃取90min(萃取压力为15MPa,萃取温度45℃)后,得灰绿色黏稠液;然后用乙醚进行萃取,取乙醚层,经无水硫酸钠干燥后得淡黄色香茅油,收油率约为1.51%。

2.2 实验分组及造模

本研究采用肾上腺素冰水浴联用法建立大鼠急性血瘀模型^[9]。将60只SD大鼠(雌雄各半)随机分为5组(每组6只雄性,6只雌性):对照组、急性

血瘀模型组、低剂量香茅草油提取物组(50 mg/kg)、中剂量香茅草油提取物组(100 mg/kg)和高剂量香茅草油提取物组(200 mg/kg)。香茅草油提取物组分别连续7天灌胃相应剂量的药物,对照组和急性血瘀模型组分别连续7天灌胃等体积的CMC-Na。末次给药后30 min,除对照组外,其余组大鼠均按照0.8 mg/kg皮下注射1%盐酸肾上腺素注射液,第一次皮下给予盐酸肾上腺素注射液2 h后,将大鼠置于冰水中(4℃)4 min,2 h后再次皮下给予盐酸肾上腺素注射液,造成大鼠急性血瘀模型,造模后禁食不禁水。

2.3 血液流变性和凝血四项检测

造模18 h后,对各组灌胃相应剂量的药物1 h后,腹腔注射10%水合氯醛(35 mg/kg)麻醉大鼠,用一次性抗凝负压采血管腹主动脉采血;肝素钠抗凝管取血3 mL用于检测血流变,3.8%枸橼酸钠抗凝管(1:9)取血3 mL后3500 rpm,离心10 min,取上清,用全自动血液流变分析仪、全自动血凝仪分别检测血液流变学(血黏度)及凝血四项(江苏省中医院基础药理室)。

2.4 血小板聚集实验

3.8%枸橼酸钠抗凝管(1:9)取血3 mL后1000 rpm离心10 min得上清液即为富集血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP),正常组剩余部分继续3000 rpm离心10 min得贫集血小板血浆(platelet-poor plasma, PPP),用PPP调节PRP。聚集诱导剂用ADP(终浓度10 μ mol/L)、AA(终浓度0.33 mmol/L)。用LG-PAPER-I型血小板聚集及血凝测定仪测定血小板5 min最大聚集率(MAR)。

2.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 10.0软件进行分析。多组定量数据的比较用方差分析进行,再用 t 检验进行组间比较;origin 8.0处理图片,当 $P < 0.05$ 时,则表示具有显著性差异。

3 结果

3.1 香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠的血液流变性(全血黏度)的影响

结果如表1所示,与对照组相比,急性血瘀模型组在其不同切变率全血黏度均显著性升高($P < 0.01$)。与急性血瘀模型组相比,不同剂量香茅草油提取物预处理可以不同程度降低全血黏度,低剂量香茅草油提取物可以轻微降低全血黏度,与急性

血瘀模型组之间没有显著性差异。中剂量香茅草油提取物预处理可以显著降低 1 s^{-1} 和 5 s^{-1} 切变率下的全血黏度,与急性血瘀模型组之间具有显著性差异 ($P < 0.05$),但是中剂量香茅草油提取物并不能显

著降低 30 s^{-1} 和 200 s^{-1} 切变率下的全血黏度。高剂量香茅草油提取物可以显著降低 1 、 5 、 30 s^{-1} 和 200 s^{-1} 切变率下的全血黏度,与模型组之间具有显著性差异 ($P < 0.01$)。

表 1 香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠的血液流变性的影响 ($x \pm s, n = 12$)

Table 1 Effects of citronella oil extract on hemodynamic parameter in acute blood stasis rats ($x \pm s, n = 12$)

组别 Group	全血黏度 Whole blood viscosity (mPa · S)			
	1 s^{-1}	5 s^{-1}	30 s^{-1}	200 s^{-1}
对照组 Control	16.68 ± 2.12	7.56 ± 0.80	4.34 ± 0.40	3.3 ± 0.29
急性血瘀模型组 Acute blood stasis model	24.35 ± 3.91 ^{###}	10.27 ± 1.48 ^{###}	5.54 ± 0.65 ^{###}	4.01 ± 0.48 ^{###}
香茅草油提取物低剂量组 Citronella oil extract-L	28.72 ± 6.45	10.83 ± 1.57	5.31 ± 0.45	3.64 ± 0.27
香茅草油提取物中剂量组 Citronella oil extract-M	19.71 ± 1.36 [*]	8.28 ± 1.52 [*]	5.21 ± 1.24	3.58 ± 0.48
香茅草油提取物高剂量组 Citronella oil extract-H	18.85 ± 1.96 ^{**}	8.43 ± 0.76 ^{**}	4.85 ± 0.40 ^{**}	3.53 ± 0.24 [*]

注: ^{###} $P < 0.01$, 与对照组比较; ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, 与急性血瘀模型组比较。

Note: ^{###} $P < 0.01$, compared with control group; ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, compared with acute blood stasis model group.

3.2 香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠血浆粘度、全血高/低切相对粘度影响

结果如表 2 所示,与对照组相比,急性血瘀模型组血浆黏度均显著性升高 ($P < 0.01$)。与急性血瘀模型组相比,低剂量香茅草油提取物预处理并未降低血浆黏度,中剂量、高剂量香茅草油提取物可以轻微升高血浆黏度,与急性血瘀模型组之间没有显著性差异。研究结果也发现,急性血瘀模型组的全血高切相对粘度和全血低切相对粘度均显著升高,与

对照组之间具有显著性差异 ($P < 0.01$)。与急性血瘀模型组比较,低中高剂量香茅草油提取物均能显著降低全血高切相对粘度,与急性血瘀模型组之间具有显著性差异 ($P < 0.01$)。低中高剂量香茅草油提取物均能降低全血低切相对粘度,并且中剂量和高剂量香茅草油提取物组与急性血瘀模型组之间具有显著性差异 ($P < 0.01$),但是香茅草油提取物低剂量组与急性血瘀模型组之间没有显著性差异。

表 2 香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠的血浆粘度、全血高/低切相对粘度的影响 ($x \pm s, n = 12$)

Table 2 Effects of citronella oil extract on plasma viscosity, whole blood low-cut relative viscosity and whole blood high-cut relative viscosity in acute blood stasis rats ($x \pm s, n = 12$)

组别 Group	血浆粘度 Plasma viscosity (mPa · S)	全血高切相对粘度 Whole blood high-cut relative	全血低切相对粘度 Whole blood low-cut relative viscosity
对照组 Control	1.52 ± 0.58	2.16 ± 0.99	11.11 ± 5.17
急性血瘀模型组 Acute blood stasis model	1.84 ± 0.62 [#]	2.95 ± 1.21 ^{##}	17.47 ± 4.82 ^{##}
香茅草油提取物低剂量组 Citronella oil extract-L	1.82 ± 0.57	2.10 ± 0.85 ^{**}	15.37 ± 6.53
香茅草油提取物中剂量组 Citronella oil extract-M	1.99 ± 0.39	1.98 ± 0.72 ^{**}	11.09 ± 3.48 ^{**}
香茅草油提取物高剂量组 Citronella oil extract-H	1.99 ± 0.54	1.83 ± 0.61 ^{**}	9.31 ± 3.26 ^{**}

注: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, 与对照组比较; ^{**} $P < 0.01$, 与急性血瘀模型组比较。

Note: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, compared with control group; ^{**} $P < 0.01$, compared with acute blood stasis model group.

3.3 香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠血液红细胞聚集性的影响

结果如表 3 所示,与对照组相比,急性血瘀模型组的红细胞聚集指数显著性升高 ($P < 0.01$)。与急性血瘀模型组相比,高剂量香茅草油提取物能显著性降低红细胞聚集指数 ($P < 0.01$),而低剂量和

中剂量的香茅草油提取物不能显著降低红细胞聚集指数。

3.4 香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠凝血功能的影响

为了研究香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠凝血功能的影响,我们检测各组大鼠的凝血酶原时

表3 香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠的血液红细胞聚集性的影响 ($x \pm s, n = 12$)Table 3 Effects of citronella oil extract on erythrocyte aggregation index in acute blood stasis rats ($x \pm s, n = 12$)

组别 Group	红细胞聚集指数 Erythrocyte aggregation index
对照组 Control	5.15 ± 0.56
急性血瘀模型组 Acute blood stasis model	6.28 ± 0.95 [#]
香茅草油提取物低剂量组 Citronella oil extract-L	6.74 ± 0.86
香茅草油提取物中剂量组 Citronella oil extract-M	5.74 ± 1.11
香茅草油提取物高剂量组 Citronella oil extract-H	5.09 ± 0.44 ^{**}

注: [#] $P < 0.05$, 与对照组比较; ^{**} $P < 0.01$, 与急性血瘀模型组比较。

Note: [#] $P < 0.05$, compared with control group; ^{**} $P < 0.01$, compared with acute blood stasis model group.

间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原含量(FIB)。结果如表4所示,与对照组比较,急性血瘀模型组的PT和TT显著性降低($P < 0.01$),APTT和FIB显著升高($P < 0.01$)。与急性血瘀模型组比较,高剂量香茅草油提取物可以显著升高PT和TT,降低APTT,与急性

血瘀模型组之间具有显著性差异($P < 0.01$),与对照组之间也没有显著性差异,同时高剂量香茅草油提取物也可以显著升高FIB($P < 0.01$)。低剂量和中剂量香茅草油提取物改善急性血瘀模型大鼠凝血功能效果不明显,与急性血瘀模型组之间没有显著性差异。

表4 香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠凝血功能的影响 ($x \pm s, n = 12$)Table 4 Effects of citronella oil extract on coagulation function in acute blood stasis rats ($x \pm s, n = 12$)

组别 Group	凝血功能指标 Coagulation function			
	TT (s)	PT (s)	APTT (s)	FIB(g/L)
对照组 Control	30.64 ± 3.34	13.43 ± 0.33	20.71 ± 3.22	16.61 ± 1.78
急性血瘀模型组 Acute blood stasis model	25.72 ± 4.00 ^{##}	11.35 ± 1.20 [#]	26.59 ± 3.92 ^{##}	40.54 ± 4.58 ^{##}
香茅草油提取物低剂量组 Citronella oil extract-L	26.27 ± 4.38	12.15 ± 0.70	24.46 ± 2.90	38.37 ± 3.54
香茅草油提取物中剂量组 Citronella oil extract-M	29.19 ± 3.48	12.56 ± 0.85	24.7 ± 2.90	42.31 ± 4.01
香茅草油提取物高剂量组 Citronella oil extract-H	33.07 ± 1.51 ^{**}	13.95 ± 0.66 ^{**}	21.40 ± 1.93 ^{**}	44.79 ± 6.35 [*]

注: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, 与对照组比较; ^{**} $P < 0.01$, 与急性血瘀模型组比较。

Note: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, compared with control group; ^{**} $P < 0.01$, compared with acute blood stasis model group.

3.5 香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠血小板功能的影响

为了研究香茅草油提取物对急性血瘀模型大鼠血小板功能的影响,我们检测ADP、AA诱导的各组大鼠血小板聚集情况。结果如表5所示,与对照组

比较,急性血瘀模型组的ADP、AA诱导的大鼠血小板最大聚集率显著升高($P < 0.01$)。与急性血瘀模型组比较,香茅草油提取物低中高剂量组ADP、AA诱导的血小板聚集率显著降低($P < 0.01$)。

表5 香茅草油提取物对ADP和AA诱导的血小板聚集的影响 ($x \pm s, n = 12$)Table 5 Effects of citronella oil extract on platelet aggregation induced by ADP or AA in acute blood stasis rats ($x \pm s, n = 12$)

组别 Group	ADP诱导的血小板最大聚集率 Platelet maximum aggregation induced by ADP	AA诱导的血小板最大聚集率 Platelet maximum aggregation Induced by AA
对照组 Control	37.71 ± 3.16	61.49 ± 5.66
急性血瘀模型组 Acute blood stasis model	54.76 ± 2.79 ^{##}	73.08 ± 4.77 ^{##}
香茅草油提取物低剂量组 Citronella oil extract-L	36.98 ± 6.01 ^{**}	48.25 ± 5.21 ^{**}
香茅草油提取物中剂量组 Citronella oil extract-M	28.21 ± 2.91 ^{**}	46.06 ± 6.24 ^{**}
香茅草油提取物高剂量组 Citronella oil extract-H	25.02 ± 3.11 ^{**}	39.13 ± 6.73 ^{**}

注: ^{##} $P < 0.01$, 与对照组比较; ^{**} $P < 0.01$, 与急性血瘀模型组比较。

Note: ^{##} $P < 0.01$, compared with control group; ^{**} $P < 0.01$, compared with acute blood stasis model group.

4 讨论

现代研究认为,血瘀证最典型的变化是血液流变性的异常改变。全血黏度是衡量血液流变性的宏观指标,受血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集性、红细胞变形性等内在因素的影响,并随切变率的升高而降低^[10,11]。正常状态下,血液流动正常,一旦血液、血浆中某些成分发生异常(例如纤维蛋白原、胆固醇、甘油三酯等浓度过高),就会导致血液运行受阻而瘀结,促进微小血栓形成;而红细胞聚集性强,则会加快血凝,增加循环阻力,导致血流减慢,产生瘀滞^[12]。血浆粘度主要有血浆中大分子物质决定,包括各种蛋白质和脂质,其中血浆纤维蛋白原影响最大,全血相对黏度是全血与血浆黏度的比值,它反映血细胞浓度和血细胞本身性质对血液流动性的影响^[13]。本实验中观察到,皮下注射盐酸肾上腺素加冰水浴法造模后的大鼠高切、中切、低切全血黏度、血浆粘度、全血高、低切相对粘度、及红细胞聚集指数等指标均显著高于空白对照组,提示血瘀模型复制成功。我们的研究结果也发现,香茅草油提取物可以显著改善肾上腺素冰水浴诱导的这些血液流变性变化,主要表现为:香茅草油提取物可显著降低造模大鼠高切、中切、低切全血黏度、全血高、低切相对粘度和红细胞聚集指数,但对血浆粘度没有降低作用。这些结果说明,香茅草油提取物具有改善血液流变性作用,并且主要通过影响血细胞功能来发挥作用。

中医血瘀证患者存在血小板活化现象,冠心病、血瘀证与血小板功能状态三者之间存在密切关系^[14]。血小板在受到诱导剂刺激时可引起使血小板活化过高,血小板黏附性、聚集性、释放及代谢能力增强,血小板过度聚集形成血栓并参与炎症反应等^[15]。在本研究中,我们发现急性血瘀模型大鼠ADP、AA诱导的血小板聚集显著提高。与模型组大鼠相比,中剂量和高剂量香茅草油提取物可显著降低ADP、AA诱导的血小板聚集。这些结果说明,香茅草油提取物具有改善血小板过度活化的作用。

大量研究表明血瘀证会造成凝血功能紊乱^[16]。在本研究中,我们确实发现急性血瘀模型大鼠出现凝血功能紊乱,主要表现为PT和TT显著性降低,而APTT显著性升高。有趣的是。通过香茅草油提取物预处理可以显著逆转这些凝血指标的变化,与正常大鼠凝血指标几乎一致,可以显著改善急性血

瘀模型组大鼠的凝血功能。这一结果表明,香茅草油提取物对血瘀证引起的凝血功能紊乱具有一定的改善作用。

综上所述,香茅草油提取物对急性血瘀血液流变性和凝血功能紊乱具有显著的改善作用。本研究只是初步探讨了香茅草油提取物对血液流变性和凝血功能的影响,为其治疗血瘀证提供了初步的理论依据,但是并未进一步研究香茅草油提取物治疗血瘀证的作用机制是本研究的不足之处。

参考文献

- 1 Guo QZ(郭强中), Li YY(李云英). Research progress of blood stasis syndrome[J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med* (辽宁中医药大学学报), 2012, 8:45-50.
- 2 Oyang T(欧阳婷), Yang QL(杨琼梁), Yan H(颜红), et al. Research progress in volatile oil of *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf[J]. *Chine J Inf Traditi Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2016, 2:136-139.
- 3 Tang XH(汤秀红), Qin SD(秦叔逵), Xie T(谢恬). Status and progress of basic researches of elemene injection for anti-tumor[J]. *Chin Clinl Oncology* (临床肿瘤学杂志), 2010, 3:266-273.
- 4 Cai DY(蔡东焱), Gao X(高翔), Wu XH(吴小红), et al. Synergistic effect of β -elemene injection combined paclitaxel injection on human breast cancer MB-468 cells: an *in vitro* study[J]. *Chin J Integr Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2013, 7:978-982.
- 5 Chen JC, Wang RF, Wang TY, et al. Antioxidant properties of novel dimers derived from natural β -elemene through inhibiting H_2O_2 -induced apoptosis[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8:443-448.
- 6 Chen JC, Duan WL, Bai RR, et al. Design, synthesis and antioxidant activity evaluation of novel β -elemene derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24:3407-3411.
- 7 Zhong Y, Liu J, Huo WM, et al. β -Elemene reduces the progression of atherosclerosis in rabbits[J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13:415-420.
- 8 Liu M, Mao LF, Daoud Abdelkader, et al. β -elemene inhibits monocyte-endothelial cells interactions via reactive oxygen species/MAPK/NF- κ B signaling pathway *in vitro* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 766:37-45.
- 9 Li WX(李伟霞), Huang MY(黄美艳), Tang YP(唐于平), et al. Establishment and optimization of acute blood stasis rat model[J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2011, 27(12):1764-1765.