

## 芹菜素对百草枯致小鼠肺纤维化保护作用及机制研究

何文涓, 袁志坚, 黄寅, 马明\*

无锡卫生高等职业技术学校 药学系, 江苏 无锡 214028

**摘要:** 目的 研究芹菜素对百草枯致小鼠肺纤维化的保护作用及机制。方法 将小鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松组 (1 mg/kg) 和芹菜素低、高剂量 (10、20 mg/kg) 组, 除对照组外, 其他各组 ip 百草枯 (50 mg/kg) 建立小鼠肺纤维化模型, 第8天开始 ig 给药, 连续给药 21 d。观察小鼠体质量变化; 测量小鼠肺系数; 采用 HE 染色观察肺组织形态学变化; 免疫组化法观察小鼠肺组织中 I、III 型胶原表达变化; ELISA 法检测各组小鼠肺组织中 I、III 型胶原和炎症因子肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 $\beta$  含量; Western blotting 法测定肺组织 Caveolin-1 蛋白表达水平。结果 造模第 28 天时, 与模型组比较, 芹菜素低、高剂量组小鼠体质量显著增加 ( $P < 0.05$ ); 地塞米松组和芹菜素低、高剂量组肺系数显著降低 ( $P < 0.05$ ); 芹菜素低、高剂量组肺组织内炎症细胞浸润较少、肺泡壁断裂及肺泡腔融合较少, 肺纤维化程度较轻; 芹菜素低、高剂量组和地塞米松组小鼠的肺组织中 I、III 型胶原和 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  含量显著下降 ( $P < 0.01$ ), Caveolin-1 蛋白表达显著下降 ( $P < 0.01$ )。结论 芹菜素对百草枯诱导小鼠肺纤维化具有保护作用, 其机制可能与 I、III 型胶原含量及炎症因子水平下调、Caveolin-1 蛋白表达水平下调相关。

**关键词:** 芹菜素; 肺纤维化; 胶原; 炎症因子; Caveolin-1

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 08-1660-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.013

## Protective effect and mechanism of apigenin on paraquat-induced pulmonary fibrosis in mice

HE Wenjuan, YUAN Zhijian, HUANG Yin, MA Ming

Department of Pharmacy, Wuxi Higher Health Vocational Technology School, Wuxi 214028, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the protective effect of apigenin on paraquat-induced pulmonary fibrosis in mice. **Methods** Mice were randomly divided into control group, model group, dexamethasone (Dex) group (1 mg/kg), apigenin low and high dose group (10 and 20 mg/kg). Except the control group, mice in the other groups were treated with paraquat (50 mg/kg, ip) to induce pulmonary fibrosis in mice. The drug was administrated for 21 consecutive days 7 days later. The body weight of mice was observed. The lung coefficient was measured. The morphological changes of lung tissue were observed by HE staining. The levels of pro-inflammatory cytokines including interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The protein expression level of Caveolin-1 was detected by Western blotting. **Results** On the 28th day, compared with model group, the weight of mice in the low and high dose apigenin groups increased significantly ( $P < 0.05$ ). The lung coefficient of dexamethasone group and apigenin low and high-dose groups decreased significantly ( $P < 0.05$ ). In the low and high dose apigenin groups, the infiltration of inflammatory cells in lung tissue was less, the rupture of alveolar wall and the fusion of alveolar cavity were less, and the degree of pulmonary fibrosis was less. The expression of type I and III collagen, IL-6 and IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  in lung tissue and the protein expression of caveolin-1 of mice in apigenin low, high-dose group and dexamethasone group decreased significantly ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Apigenin exhibits protective effect on paraquat-induced pulmonary fibrosis in mice which may relate to the down-regulation of type I and type III collagen content, inflammatory cytokines levels and Caveolin-1 protein expression.

**Key words:** apigenin; pulmonary fibrosis; collagen; inflammatory factors; Caveolin-1

收稿日期: 2021-03-25

基金项目: 江苏省无锡市卫生健康委员会医学科研项目 (MS201658)

第一作者: 何文涓, 女, 教授, 主要从事药学专业课程教学及相关研究。E-mail: 164745508@qq.com

\*通信作者: 马明, 女, 副教授, 主要从事药品质量相关课程教学及研究。E-mail: maming0520@163.com

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是一种慢性、进行性和破坏性的间质性肺病,属于纤维增殖性疾病范畴,其特征常见于间质性肺炎(UIP)的影像学 and 病理学模式<sup>[1]</sup>,其特征主要是肺成纤维细胞(fibroblasts, FB)的不断增生及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积,从而造成肺组织结构破坏,最终导致慢性呼吸衰竭<sup>[2]</sup>。

小窝是上皮上的小凹陷,可以促进细胞的内吞作用,在蛋白质进入细胞和转运的过程中意义重大。它大量存在于肺泡上皮细胞、I型肺泡细胞、肺泡巨噬细胞和成纤维细胞中<sup>[3]</sup>。小窝蛋白-1(Caveolin-1)是小窝最重要的组成成分,相对分子质量约为 $2.1 \times 10^4$ ,是一种膜整合蛋白。Caveolin-1可以形成内聚体,在小窝的内表面表达<sup>[4]</sup>。Garrean等<sup>[5]</sup>研究表明,Caveolin-1能介导炎症相关的信号通路;Yu等<sup>[6]</sup>证实,Caveolin-1还可以调节内皮细胞的迁移;Hoetzel等<sup>[7]</sup>研究发现,Caveolin-1在抑制机械通气所造成的急性肺损伤中也起重要作用。

芹菜素是天然黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化等药理活性。Chen等<sup>[8]</sup>研究表明芹菜素对小鼠肺纤维化具有保护作用。王玉明<sup>[9]</sup>也证实芹菜素对脂多糖(LPS)诱导的小鼠急性肺损伤具有保护作用。然而目前关于芹菜素改善肺纤维化的分子机制尚未完全阐明。因此,本研究考察芹菜素对百草枯致小鼠肺纤维化的保护作用及分子机制,将为芹菜素的进一步开发利用提供一定参考依据。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

BABL/C小鼠,6~8周龄,雄性,18~22 g,50只,由浙江省实验动物中心提供,实验动物生产许可证号SCXK(浙)2014-0001。

### 1.2 药物及主要试剂

芹菜素(陕西慧科植物开发有限公司,批号AP20190124,质量分数>98%);地塞米松磷酸钠(上海阿拉丁试剂有限公司,批号D13773);百草枯(百灵威科技有限公司,货号MB1636,溶解于生理盐水,质量分数>98%);肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$  ELISA试剂盒(Elabscience公司);小鼠I和III型胶原免疫组化抗体(美国Affinity公司);Caveolin-1抗体(Abcam,货号ab2910),BCA试剂盒(碧云天生物科技有限公司)。

### 1.3 主要仪器

XHF高速分散器(宁波新芝生物科技股份有限公司);5810R高速冷冻离心机(德国Eppendorf公

司);蛋白电泳装置(上海天能科技有限公司,型号5200);酶标分析仪、ChemiDoc XRS化学发光成像系统(美国Bio-Rad公司)。

## 2 方法

### 2.1 分组及造模

将50只小鼠随机分为5组:对照组、模型组(生理盐水)、地塞米松(1 mg/kg)组和芹菜素低、高剂量(10、20 mg/kg)组。除对照组外,其余各组均采用百草枯(50 mg/kg)一次性ip造模<sup>[10]</sup>。除对照组、模型组外,地塞米松组和芹菜素低、高剂量组于造模的第8天开始ig给药,模型组ig等量生理盐水,每天1次,连续21 d直至实验结束。

### 2.2 小鼠体质量测定

于造模当日及造模后第7、28天分别称取小鼠体质量。

### 2.3 小鼠肺系数测定

将各组小鼠沿腹中线剪开,完整分离肺组织,生理盐水冲洗肺组织3遍,滤纸吸干后称得肺湿质量。计算肺系数(肺系数=肺湿质量/体质量)。右肺置于4%甲醛溶液中固定,其余肺组织放于冻存管中,先浸没于液氮1 h,然后置于-80℃超低温冰箱保存备用。

### 2.4 肺组织病理性检查

于造模后第28天,取小鼠右叶肺组织,用4%甲醛溶液浸泡固定过夜,石蜡包埋,HE染色,制备肺组织病理切片。显微镜下观察切片、并拍照。

### 2.5 肺组织中胶原免疫组化检查

免疫组化检查各组小鼠肺组织中I、III型胶原。组织蜡块进行4  $\mu$ m厚切片,二甲苯脱蜡,消除内源性过氧化氢酶的活性,在37℃下用5%小牛血清孵育1 h,吸干后滴加一抗(1:200),4℃冰箱过夜,用PBS溶液洗涤3次,吸干后加二抗,室温孵育1 h,再用PBS溶液洗涤3次,用二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)试剂盒进行显色,苏木素复染,脱水,干燥,中性树胶封片,显微镜下观察切片、并拍照。

### 2.6 肺组织中胶原及炎症因子测定

取一部分小鼠肺组织,称质量,剪碎后加入相应体积的PBS(质量体积比0.2 g:2 mL)放入高速分散器,在冰上充分研磨组织2 min,5 000 $\times$ g离心10 min,取上清,BCA法测定各组上清蛋白浓度,并调至相同蛋白浓度。ELISA法检测各组小鼠肺组织中I、III型胶原含量,测定IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 含量。

### 2.7 Western blotting测定Caveolin-1水平

小鼠肺组织加入RIPA蛋白裂解液,入高速分散器中匀浆,置于离心机,12 000 r/min离心10 min,取上清液混匀后放入100 °C水浴5 min,BCA法测定蛋白浓度,取50 μg蛋白进行SDS-PAGE凝胶电泳分离,转膜。封闭液室温封闭1 h,经Caveolin-1、GAPDH抗体(1:1 000)4 °C孵育过夜。PBST充分洗膜后,加入二抗(1:2 000)室温孵育1 h,PBST清洗后显色液显影,采用凝胶成像仪成像曝光,并进行灰度值检测。

### 2.8 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,试验数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析和独立样本 $t$ 检验进行分析。

## 3 结果

### 3.1 小鼠体质量变化

造模前各组小鼠体质量之间差异无统计学意义。造模7 d后,与对照组比较,模型组、地塞米松组和芹菜素低、高剂量组小鼠体质量显著下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );造模第28天时,与模型组比较,芹菜素低、高剂量组小鼠体质量显著增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),地塞米松组与模型组比较差异无统计学意义。结果见表1。

表1 芹菜素对肺纤维化小鼠体质量增长的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 1 Effect of apigenin on weight of pulmonary fibrosis in mice ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	体质量/g		
		造模时	造模第7天	造模第28天
对照	—	23±10	26±2	35±4
模型	—	24±1	22±2*	24±2*
地塞米松	1	24±1	23±4*	23±5*
芹菜素	10	23±1	22±3*	30±4#
	20	23±1	22±3*	31±3#

与对照组比较: \* $P<0.05$ ;与模型组比较: # $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group; # $P<0.05$  vs model group

### 3.2 小鼠肺系数

肺系数可以反映单位体质量下肺湿质量的变化,是反映肺纤维化程度的一个重要指标。给药21 d后,与对照组比较,模型组小鼠肺系数显著增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与模型组比较,地塞米松组和芹菜素低、高剂量组肺系数显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结果见表2。

表2 芹菜素对肺纤维化小鼠肺系数的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 2 Effect of apigenin on wet-to-dry (W/D) weight ratio of pulmonary fibrosis in mice ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	肺系数/(g·kg <sup>-1</sup> )
对照	—	0.8±0.3
模型	—	1.4±0.4*
地塞米松	1	0.7±0.2#
芹菜素	10	1.0±0.2#
	20	1.0±0.2#

与对照组比较: \* $P<0.05$ ;与模型组比较: # $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group; # $P<0.05$  vs model group

### 3.3 芹菜素对肺纤维化小鼠肺组织病理形态的影响

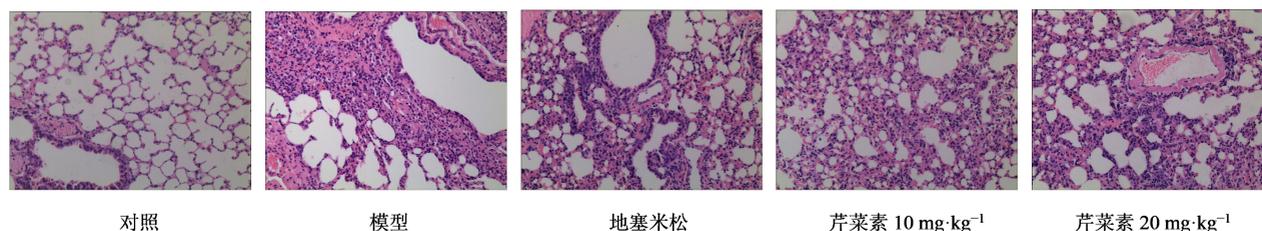
对照组的小鼠肺组织结构清晰,肺泡结构轮廓明显,肺泡间质区域无炎性细胞浸润;模型组小鼠肺结构紊乱,肺泡壁断裂,肺泡腔融合,纤维化程度高,肺泡间质区域可见巨噬细胞、淋巴细胞等浸润。与模型组比较,芹菜素低、高剂量组肺组织内炎性细胞浸润较少、肺泡壁断裂及肺泡腔融合较少,肺纤维化程度较轻。结果见图1。

### 3.4 芹菜素对肺组织胶原表达的影响

与对照组比较,模型组I、III型胶原表达显著增加,差异有统计学意义( $P<0.01$ );与模型组比较,芹菜素低、高剂量组和地塞米松组小鼠的肺组织中I、III型胶原含量明显下降,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。免疫组化结果见图2,ELISA检测结果见图3。

### 3.5 芹菜素对肺纤维化小鼠相关炎症因子的影响

与对照组比较,模型组小鼠肺组织中IL-6、IL-



对照

模型

地塞米松

芹菜素 10 mg·kg<sup>-1</sup>

芹菜素 20 mg·kg<sup>-1</sup>

图1 芹菜素对肺纤维化小鼠肺组织的病理变化影响(HE染色, ×200)

Fig. 1 Effect of apigenin on lung tissues of pulmonary fibrosis in mice (HE, ×200)

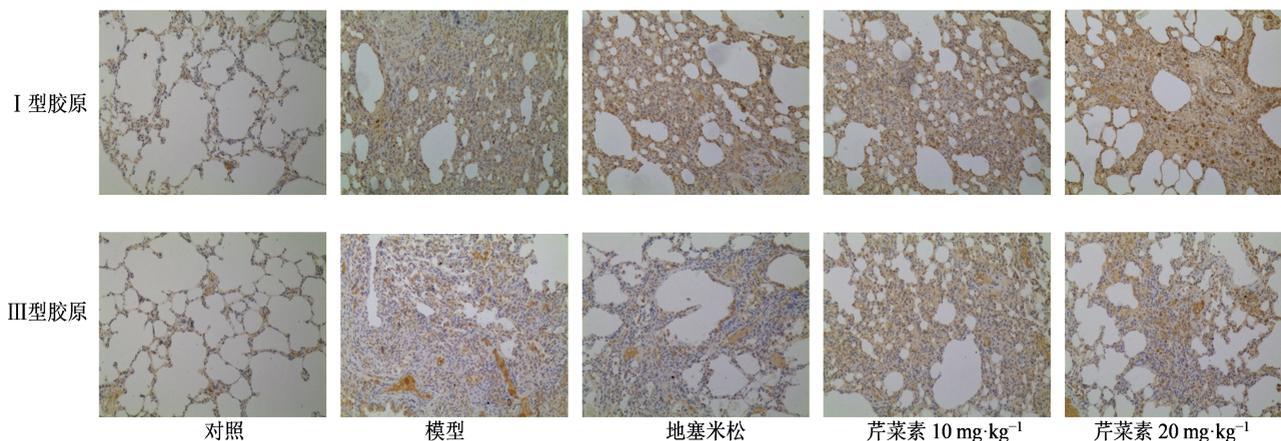
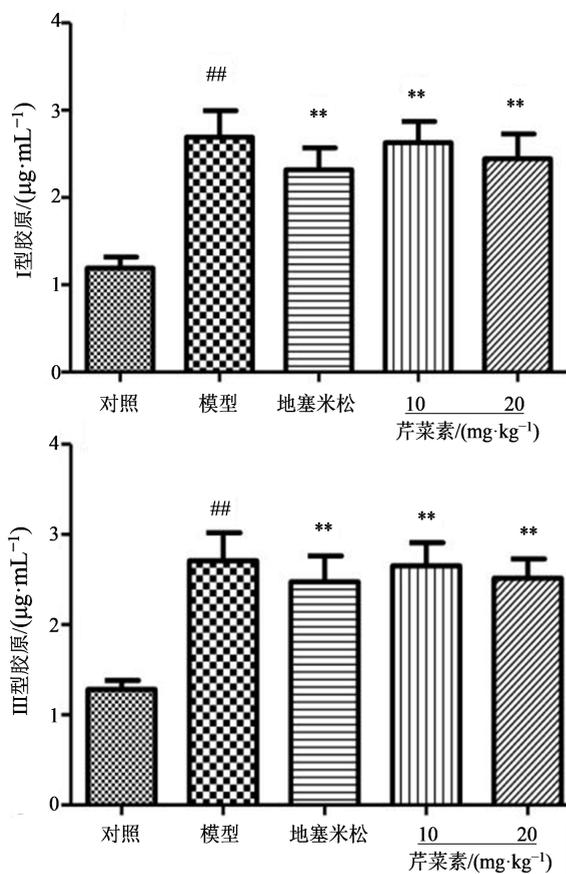


图2 芹菜素对小鼠肺组织I、III型胶原表达的影响(免疫组化, ×200)

Fig. 2 Effect of apigenin on expression of collagen I or collagen III in lung tissues of pulmonary fibrosis in mice (immunohistochemistry, ×200)



与对照组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group

图3 芹菜素对小鼠I、III型胶原表达的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Fig. 3 Effect of apigenin on expression levels of collagen I or collagen III in lung tissues of pulmonary fibrosis in mice ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 含量显著增加( $P < 0.01$ )。与模型组比较,地塞米松组和芹菜素低、高剂量组小鼠肺组织中IL-6、IL-1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 含量显著下降,差异有统计

学意义( $P < 0.01$ )。结果见图4。

### 3.6 Caveolin-1蛋白水平

Caveolin-1是验证肺纤维化的重要蛋白之一。与对照组比较,模型组肺组织内Caveolin-1的含量显著上升( $P < 0.01$ );与模型组比较,地塞米松组和芹菜素低、高剂量组均可以显著降低急性肺损伤小鼠Caveolin-1的含量( $P < 0.01$ )。结果表明,芹菜素可能通过抑制Caveolin-1表达改善百草枯诱导的肺纤维化。结果见图5。

## 4 讨论

肺纤维化是呼吸系统最严重的慢性疾病之一,病情呈进行性发展,预后极差,严重威胁人类的健康,同时给家庭和社会造成严重的经济损失<sup>[11]</sup>。肺纤维化是一种慢性瘢痕性疾病,肺间质疾病具有两个共同病理特征:一是长期慢性肺部炎症导致肺泡持续性损伤;二是细胞外基质的破坏及修复反复进行,从而导致成纤维细胞过度增殖和细胞外基质蛋白过度沉积<sup>[12-13]</sup>。目前临床上主要采用糖皮质激素、免疫抑制剂及抗纤维化制剂来治疗肺纤维化,但疗效差,安全性低,患者长期应用可出现副作用,因此开发新的抗肺纤维化药物具有重大意义。

纤维化和炎症反应是肺纤维化的重要原因<sup>[14]</sup>,有文献报道Caveolin-1能介导炎症相关的信号通路<sup>[5]</sup>,可以通过下调Caveolin-1表达水平减轻LPS诱导的急性肺损伤<sup>[15]</sup>。Caveolin-1蛋白、I型胶原、III型胶原等蛋白在纤维化中发挥着重要作用。持续的慢性炎症反应是肺纤维化发生发展的主要机制之一,肺组织中炎症细胞的浸润会导致细胞因子分泌异常,进一步促进肺纤维化的病理生理过程。TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等细胞因子是炎症反应的重要指标,

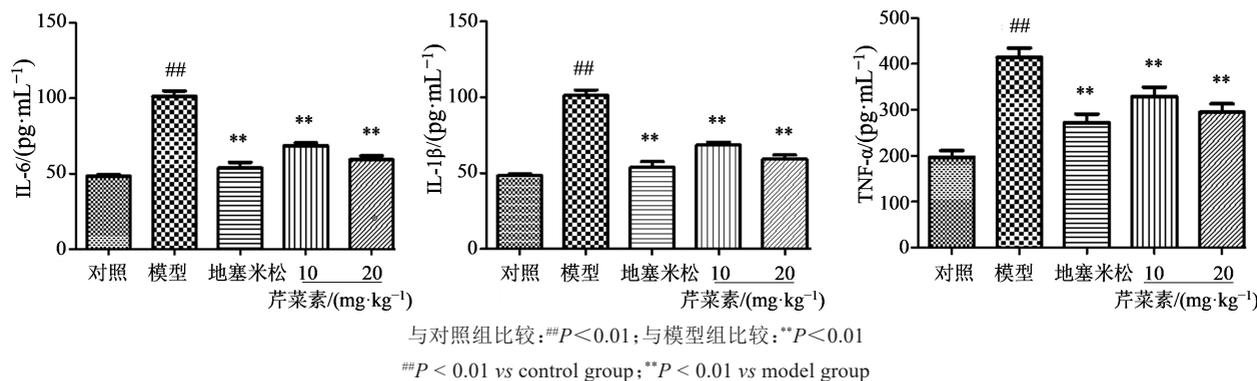


图4 芹菜素对肺纤维化小鼠炎症因子的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Fig. 4 Effect of apigenin on inflammatory cytokines in lung tissues of pulmonary fibrosis in mice ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

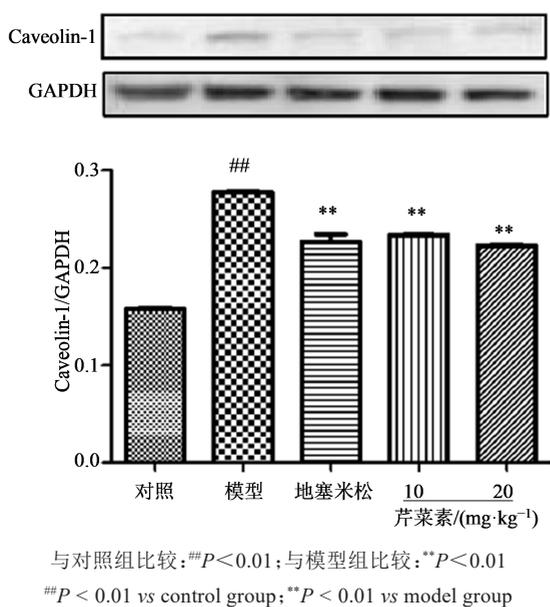


图5 芹菜素对肺纤维化小鼠Caveolin-1表达水平的影响( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Fig. 5 Effect of apigenin on expressions of Caveolin-1 in lung of acute lung injury mice model ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

TNF- $\alpha$ 是一种早期促炎因子,是败血症和肺损伤的重要介质,通过与IL-1 $\beta$ 结合,TNF- $\alpha$ 促进几种细胞因子和趋化因子的产生,以及通过增强血管内皮细胞黏附因子表达促进中性粒细胞黏附这些细胞来激活炎症级联反应<sup>[16]</sup>。

芹菜素是天然黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤<sup>[17]</sup>等药理活性。Chen等<sup>[8]</sup>研究表明芹菜素对小鼠肺纤维化具有保护作用。芹菜素在体内具有良好的抗炎效果,对LPS诱导的急性肺损伤小鼠有一定的保护作用<sup>[9]</sup>。本研究选用ip百草枯建立小鼠肺纤维化动物模型,选用芹菜素进行干预。结果表明,芹菜素可从肺系数、肺组织形态和功能上改善肺纤维化的病理进程,降低肺组织中I、III型胶

原含量,降低肺组织中IL-6、IL-1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 等炎症因子含量;芹菜素对百草枯诱导的肺纤维化小鼠具有保护作用,其机制可能与下调Caveolin-1蛋白相关。本研究结果为芹菜素干预小鼠肺纤维化提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭玉娟,李瑞,颜天华.肺纤维化的相关机制及研究进展[J].西北药学杂志,2020,35(4):624-629.  
Guo Y J, Li R, Yan T H. Research progress and related mechanisms of pulmonary fibrosis [J]. Northwest Pharm J, 2020, 35(4): 624-629.
- [2] 潘玲,卢岳虹,宋策,等.银杏叶提取物治疗肺纤维化的作用机制[J].中国现代医学杂志,2020,30(6):57-61.  
Pan L, Lu Y H, Song C. et al. Mechanism of *Ginkgo biloba* extract in the treatment of pulmonary fibrosis [J]. China J Mod Med, 2020, 30(6): 57-61.
- [3] Wang X M, Kim H P, Song R P, et al. Caveolin-1 confers antiinflammatory effects in murine macrophages via the MKK3/p38 MAPK pathway [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 34(4): 434-442.
- [4] Ho C C, Huang P H, Yang P C, et al. Role of immunohistochemical expression of caveolin-1 in lung carcinoma [J]. Handb Immunohistochem Situ Hybrid Hum Carcinomas, 2002, 1: 163-167.
- [5] Garrean S, Gao X P, Brovkovich V, et al. Caveolin-1 regulates NF-kappaB activation and lung inflammatory response to sepsis induced by lipopolysaccharide [J]. J Immunol, 2006, 177(7): 4853-4860.
- [6] Yu J, Bergaya S, Murata T, et al. Direct evidence for the role of caveolin-1 and caveolae in mechanotransduction and remodeling of blood vessels [J]. J Clin Invest, 2006, 116(5): 1284-1291.

- [7] Hoetzel A, Schmidt R, Vallbracht S, et al. Carbon monoxide prevents ventilator-induced lung injury via caveolin-1 [J]. Crit Care Med, 2009, 37(5): 1708-1715.
- [8] Chen L, Zhao W. Apigenin protects against bleomycin-induced lung fibrosis in rats [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(1): 230-234.
- [9] 王玉明. 芹菜素对小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 畜牧兽医杂志, 2020, 39(2): 17-21.  
Wang Y M. Protective effect of apigenin on acute lung injury in mice [J]. J Anim Sci Vet Med, 2020, 39(2): 17-21.
- [10] 李雪飞, 张天杰. 百草枯诱导大鼠肺纤维化的机制分析 [J]. 湘南学院学报: 医学版, 2015, 17(4): 4-7.  
Li X F, Zhang T J. Mechanisms of paraquat - induced pulmonary fibrosis in mice [J]. J Xiangnan Univ: Med Sci, 2019, 42(11): 2141-2146.
- [11] 张少波, 孔艳玲, 赵云峰. 姜黄素对肺纤维化小鼠的保护作用及其机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2141-2146.  
Zhang S B, Kong Y L, Zhao Y F. Protective effect of curuminon pulmonary fibrosis in mice and its mechanism [J]. Durg Eval Res, 2019, 42(11): 2141-2146.
- [12] Raghu G, Collard H R, Egan J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788-824.
- [13] 刘媛, 程真顺, 刘冰, 等. 钙蛋白酶通过调控蛋白激酶B参与肺纤维化的形成 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2018, 39(5): 734-737, 759.  
Liu Y, Chen Z S, Liu B, et al. Calpain promotes ppulmonary fibrosis through activation of protein kinase B [J]. Med J Wuhan Univ, 2018, 39(5): 734-737, 759.
- [14] Zhou L L, Wang M, Liu F, et al. Cigarette smoking aggravates bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis [J]. Toxicol Lett, 2019, 303: 1-8.
- [15] Liu J Y, Guo Y J, Yang Y M, et al. Salidroside attenuates LPS-induced acute lung injury in rats [J]. Inflammation, 2017, 40(5): 1520-1531.
- [16] Hossain M M, Sonsalla P K, Richardson J R. Coordinated role of voltage-gated sodium channels and the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in sustaining microglial activation during inflammation [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 273(2): 355-364.
- [17] 李莹雪, 王锐银, 包永明. 芹菜素与丹参酮IIA的协同抗肿瘤作用及机制 [J]. 中草药, 2020, 51(22): 5788-5797.  
Li X Y, Wang R Y, Bao Y M. Synergistic antitumor effects and meechanism of apigenin and tanshinone IIA [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(22): 5788-5797.

[责任编辑 兰新新]