

参麦注射液对脓毒症小鼠炎症的抑制作用

柴莹莹¹, 曹丽娟¹, 张浩文², 陈寒昱², 王广基¹, 郝海平^{1*}

(¹中国药科大学药代动力学重点实验室, 南京 210009; ²南京中医药大学, 南京 210046)

摘要 基于脓毒症全身炎症反应综合征的特点, 探讨参麦注射液 (*Shenmai* injection, SMI) 对脂多糖 (LPS) 诱导的脓毒症小鼠的炎症干预作用并考察雌雄差异。分别将雌、雄小鼠按体重随机分为空白对照组、LPS 诱导的脓毒症模型组和 SMI 干预组。干预组腹腔注射 SMI 14 d, 再给予 10 mg/kg LPS 诱导脓毒症, 考察小鼠生存率、血清炎症因子、小鼠体内重要脏器中炎症因子的 mRNA 表达以及脏器组织干湿比评价 SMI 的干预效果, 并对比雌雄差异。结果表明, 注射 SMI 可以明显抑制 LPS 诱导的小鼠脓毒症, 并有显著的雌雄差异, 表现为对雌鼠保护作用更显著; SMI 可以不同程度的抑制雄鼠和雌鼠体内重要脏器中主要促炎因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 的表达, 表现为 IL-6 mRNA 下调最显著, 并与血清 ELISA 结果一致; 通过考察组织干湿比发现, SMI 对肝脏保护作用最显著。由此得出: SMI 可通过不同程度调控 LPS 诱导的脓毒症小鼠体内主要脏器组织中炎症因子的表达, 从而抑制血清中炎症因子分泌, 进而显著降低其死亡率, 且雌性小鼠保护作用更显著。

关键词 参麦注射液; 脓毒症; 炎症因子; 抗炎作用

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2016)01-0079-05

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20160111

引用本文 柴莹莹, 曹丽娟, 张浩文, 等. 参麦注射液对脓毒症小鼠炎症的抑制作用[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(1): 79-83.

Cite this article as: CHAI Yingying, CAO Lijuan, ZHANG Haowen, et al. *Shenmai* injection inhibits inflammatory response in lipopolysaccharides-induced septic mice[J]. *J China Pharm Univ*, 2016, 47(1): 79-83.

Shenmai injection inhibits inflammatory response in lipopolysaccharides-induced septic mice

CHAI Yingying¹, CAO Lijuan¹, ZHANG Haowen², CHEN Hanyu², WANG Guangji¹, HAO Haiping^{1*}

¹Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

²Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract This study was to investigate the regulation of lipopolysaccharides (LPS)-induced sepsis in mice by preadministration of *Shenmai* injection (SMI) and the therapeutic differences between male and female, female and male mice were randomly grouped by weight, including control group, LPS-induced sepsis model group and SMI administration group. After preadministration of SMI for 14 days, 10 mg/kg LPS were intraperitoneally injected subsequently to induce sepsis. The survival rate of mice, level of serum cytokines and the mRNA expression of proinflammatory cytokines in main tissues were detected to evaluate the impact of SMI on LPS-induced sepsis mice. From the survival rate, which is considered as a gold standard of improvement in sepsis, significant protective effect can be observed after SMI pretreatment in LPS-induced sepsis mice, with a more significant effect shown in the females. Consistent with the serum cytokines levels, SMI significantly inhibited proinflammatory cytokines including IL-6, IL-1 β and TNF- α mRNA expression in tissues and the regulation of IL-6 was most significant, which was consistent with the results of ELISA in serum. Moreover, the liver tissue acquired a more evident impact than any other tissues, which fits with the ratio of dry/wet weight. SMI can significantly inhibit inflammatory response by delivery in advance in LPS-induced septic mice, which provides strong evidence for elaborating the mechanism in the treatment of cardiovascular disease-related inflammation and shock.

收稿日期 2015-07-21 *通信作者 Tel: 025-83271178 E-mail: hhp_770505@hotmail.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 81430091)

Key words Shenmai injection(SMI); sepsis; inflammatory cytokines; anti-inflammatory effect

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81430091)

参麦注射液源于组方《千金要方》之生脉散,是其衍变而来的纯中药制剂^[1]。许多研究证实,参麦注射液在继承古方养阴生津、益气固脱的中医理论上可通过清除氧自由基、抑制促炎因子的表达发挥抗炎作用。临床上用于治疗气阴两虚型之休克、冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少症^[2]。

脓毒症是由感染所引发的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),是发病率和死亡率极高的临床综合征,被认为是住重症监护室患者的首位死亡原因^[3]。如何改善脓毒症机体的免疫功能,降低病死率越来越受到广大医药工作者的关注。本研究从整体角度出发对脂多糖(LPS)诱导的重症感染引发的脓毒症小鼠应用参麦注射液治疗干预,以探讨参麦注射液对脓毒症小鼠的炎症抑制作用。

1 材料

1.1 药品与试剂

参麦注射液(Shenmai injection, SMI,正大青春宝药业有限公司); LPS (lipopolysaccharides from *Escherichia coli*. 055:B5, 美国西格玛奥德里奇试剂公司); 小鼠 IL-6 ELISA 试剂盒(上海依科赛生物制品有限公司); RNA 提取试剂 RNAiso plus、反转录试剂 SYBR Green 试剂盒(大连宝生物工程有限公司)。

1.2 仪器

AUW 120D 分析天平(日本岛津公司); 酶标仪 Powerwave 200(美国 Bio-Tek 仪器公司); Milli-Q Gradient A10 超纯水器(德国密理博公司); Bio-Rad CFX 系列荧光定量仪(美国贝德福德生物公司)。

1.3 动物及饲养

SPF 级健康 5 周龄 C57BL/6 雌性和雄性小鼠, (18.0 ± 0.5) g, 由扬州大学实验动物中心提供, 许可证号: SCXK(苏)2012-0004。饲养于专用动物房, 室内保持温度(25 ℃)和湿度(60%)恒定, 自由饮水饮食, 并保证每日昼夜各 12 h 光照循环。所有动物实验均取得了中国药科大学动物伦理委员会的批准, 并按照《赫尔辛基宣言》的要求进行。

2 方法

2.1 动物模型建立和分组

小鼠按体重随机分为空白对照组、LPS 诱导脓毒症模型组和 SMI 干预组 3 组, 干预组腹腔注射 SMI(12 mL/kg, 临床最大给药量换算) 14 d, 其余各组给予等体积量生理盐水。末次给药 30 min, 模型组和干预组腹腔注射 LPS(10 mg/kg), 对照组腹腔注射等体积量的生理盐水。

2.2 指标检测

2.2.1 生存率考察 雌雄小鼠各 60 只, 按“2.1”项进行分组和给药。LPS 腹腔注射造模后每 8 小时记录各组小鼠生存数, 记录至 104 h。

2.2.2 qRT-PCR 检测动物组织促炎因子 mRNA 表达 雌雄小鼠各 18 只, 按“2.1”项进行分组给药, LPS 造模后 6 h, 眼眶采血, 脱颈处死, 解剖取小鼠体内主要脏器心、肝、脾、肺、肾, Trizol 提取各组组织总 RNA, 测定 RNA 浓度及纯度。采用反转录试剂, 使用定量 PCR 仪进行反转录。引物序列如表 1 所示。采用 SYBR Green 试剂盒进行基因表达情况研究。采用 3 步法进行, 反应体系为 15 μL, 每个样品重复 3 次, 数据处理采用 Livak 法半定量分析。定量 PCR 反应条件: 预变性: 95 ℃, 30 s; PCR 反应: 95 ℃, 5 s; 60 ℃, 15 s; 72 ℃, 30 s, 40 cycles; 融解曲线分析: 95 ℃, 15 s; 70 ℃, 15 s。

Table 1 Primer sequences for qRT-PCR (mice)

Gene		Sequence(5'→3')	Locus
GAPDH	Forward	TGAGCCCGTGCTGAGTATGT	NM_008084.3
	Reverse	CAGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT	
IL-6	Forward	GAAATCGTGAAATGAG	NM_031168.1
	Reverse	TAGGTTTGCCGACTAGA	
IL-1β	Forward	CCTCGTGTGTCGGACCCAT	NM_008361.3
	Reverse	TCCAGCTGCAGGGTGGGTGT	
TNF-α	Forward	AGGGTCTGGCCATAGAACT	NM_013693.3
	Reverse	CCACCACGCTCTTCTGTCTAC'	

2.2.3 ELISA 检测血清中炎症因子分泌 雌雄小鼠各 18 只, 按“2.1”项进行分组给药, LPS 造模后 6 h, 眼眶采血, 分离血清, 按照 ELISA 试剂盒说明书步骤进行操作, 检测血清中细胞因子 IL-6、IL-1β 水平。

2.2.4 冻干法检测动物体内脏器干湿比 雌雄小鼠各 18 只,按“2.1”项进行分组给药,LPS 造模后 6 h,眼眶采血致死,解剖取小鼠体内主要脏器心、肝、脾、肺、肾,去除组织表面血迹,称湿重后置于冻干机冷冻干燥至恒重,计算干湿比重。

2.3 数据处理

实验计量数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)统计分析用 GraphPad Prism 5.0 软件进行统计处理,各组均数比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

3 结果

3.1 SMI 干预后对脓毒症小鼠生存率考察

SMI 对 LPS 诱导的脓毒症小鼠生存率影响见图 1。10 mg/kg LPS 脓毒症小组雌、雄小鼠 104 h 的生存率分别为 0%、40%,而给予 SMI 后雌、雄小鼠 104 h 内生存率分别为 50% 和 35%。给药组的雌性小鼠生存率显著高于 LPS 模型组,而雄鼠没有表现出明显的保护作用。结果表明,SMI 可以显著提高雌性脓毒症小鼠的生存率,对雄鼠保护作用不显著,表现出明显的雌雄差异。

3.2 SMI 干预后小鼠各组织中促炎因子 mRNA 水平的影响

SMI 对 LPS 诱导的脓毒症小鼠体内主要脏器如心、肝、脾、肺、肾中主要促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的 mRNA 表达调控作用见表 2 ~ 4。

10 mg/kg LPS 脓毒症小组雌、雄小鼠体内主要脏器的炎症因子水平显著上调,给予 SMI 后,各组织的细胞因子 mRNA 水平均有了不同程度的降低,表现为肝脏逆转作用较为明显,IL-6 mRNA 水平降低最显著,表现出明显的雌雄差异。结果表明,SMI 可以逆转 LPS 诱导的脓毒症小鼠体内上调细胞因子 mRNA 水平,雌鼠调控作用更明显,与生存率结果一致。

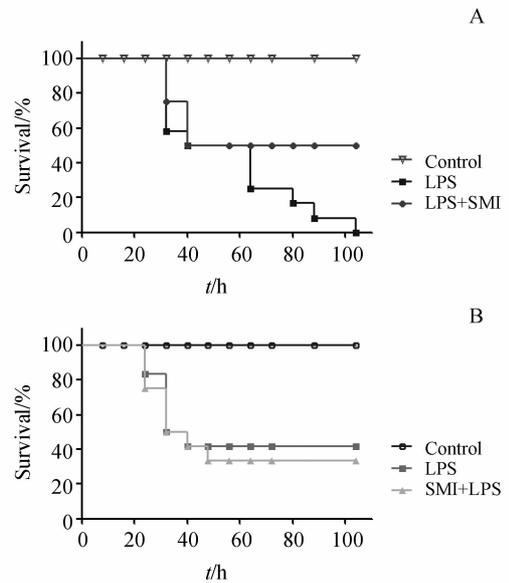


Figure 1 Survival of 5-week-old female (A) and male (B) C57BL/6 mice intraperitoneally injected with lipopolysaccharides (LPS, 10 mg/kg of body weight) without (PBS, n = 20) or with Shenmai injection (SMI, 12 mL/kg, n = 20) for 104 h

Table 2 Regulation of main cytokines in tissues of LPS induced sepsis mice versus control group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Tissue	IL-6		IL-1 β		TNF- α	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Liver	22.12 ± 6.86***	91.19 ± 6.21***	4.48 ± 0.80***	8.17 ± 2.58***	17.89 ± 6.58***	35.79 ± 5.7***
Kidney	19.68 ± 6.74**	103.1 ± 14.76**	1.50 ± 0.45	1.25 ± 0.38**	2.66 ± 0.49***	7.82 ± 1.01***
Lungs	0.85 ± 0.19	2.11 ± 0.78**	0.66 ± 0.33	1.46 ± 0.19**	1.56 ± 0.27	0.62 ± 0.23
Spleen	2.67 ± 0.62***	11.79 ± 3.57***	0.81 ± 0.39	0.39 ± 0.16	0.08 ± 0.06***	0.09 ± 0.04***
Heart	51.87 ± 23.7***	1256 ± 757.3***	7.05 ± 5.43*	5.37 ± 0.87**	10.66 ± 2.07***	7.92 ± 4.36

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs control group

Table 3 Regulation of main cytokines in tissues of SMI intervention sepsis male mice versus sepsis male mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Tissue	IL-6	IL-1 β	TNF- α
Liver	7.93 ± 2.35##	4.94 ± 1.26	14.8 ± 3.94
Kidney	4.50 ± 1.63##	2.4 ± 0.82##	3.06 ± 0.45
Lungs	0.89 ± 0.24	0.97 ± 0.35	0.51 ± 0.14
Spleen	1.23 ± 0.23#	0.67 ± 0.13	0.06 ± 0.01
Heart	14.96 ± 5.53##	8.07 ± 0.96	15.41 ± 6.03

$P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs LPS group

Table 4 Regulation of main cytokines in tissues of SMI intervention sepsis female mice versus sepsis female mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Tissue	IL-6	IL-1 β	TNF- α
Liver	6.80 ± 2.06###	3.48 ± 0.89##	16.48 ± 4.38##
Kidney	9.21 ± 4.98###	2.37 ± 0.63##	3.59 ± 0.86##
Lungs	0.27 ± 0.15##	1.37 ± 0.59	0.79 ± 0.15
Spleen	1.58 ± 0.92##	0.46 ± 0.2	0.056 ± 0.024
Heart	50.32 ± 19.1##	7.08 ± 2.21	11.56 ± 3.58

$P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs LPS group

3.3 SMI 干预后脓毒症小鼠血清中细胞因子含量变化

SMI 对 LPS 诱导的脓毒症小鼠血清中主要促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 含量表达调控作用见图 2。LPS 诱导的脓毒症雌雄小鼠血清中 IL-6 均有显著程度的上升, SMI 预给药干预后显著下调 IL-6 的血清含量。相似的, LPS 诱导的雌性、雄性小鼠血清中 IL-1 β 含量上升, 但 SMI 干预后雌性小鼠血清中有下调趋势, 却对雄性小鼠没有影响, 表现出明显的雌雄差异。

3.4 SMI 干预后对脓毒症小鼠体内主要脏器干湿比的影响

SMI 对 LPS 诱导的脓毒症小鼠体内主要脏器如心、肝、脾、肺、肾干湿比重干预作用见表 5。10mg/kg LPS 脓毒症小鼠雌、雄小鼠体内主要脏器的干湿比重不同程度的变化, 给予 SMI 注射液后, 各组织的干湿比重变化不大, 但雌性肝脏的干湿比重显著下调, 这与肝脏炎症因子 mRNA 普遍下调的结果一致。

Table 5 Effect of SMI on the ratio of dry/wet weight in tissues of LPS induced sepsis in mice ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tissue	Male			Female		
	Control	LPS	SMI + LPS	Control	LPS	SMI + LPS
Liver	65.31 \pm 0.26	73.8 \pm 1.64 **	73.17 \pm 1.28	61.90 \pm 4.19	72.74 \pm 3.2 **	69.49 \pm 1.80 [#]
Kidney	72.22 \pm 1.28	75.4 \pm 0.87 **	75.29 \pm 1.25	72.98 \pm 0.95	75.38 \pm 1.48	77.02 \pm 1.49
Lungs	77.50 \pm 0.65	74.66 \pm 2.08 *	76.16 \pm 1.39	75.58 \pm 1.89	76.19 \pm 3.97	73.52 \pm 2.29
Spleen	74.67 \pm 0.77	77.84 \pm 1.87	77.35 \pm 0.82	74.85 \pm 2.73	75.82 \pm 0.50	76.32 \pm 0.65
Heart	72.43 \pm 0.74	75.44 \pm 1.62	75.49 \pm 1.19	71.33 \pm 2.44	75.03 \pm 2.30	74.09 \pm 1.56

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs control group; [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$ vs LPS group

4 讨论

脓毒症是临床危重患者的主要死亡原因之一。严重脓毒症时, 由于内毒素刺激机体后, 促使炎性细胞特别是中性粒细胞和巨噬细胞在组织中募集和活化, 然后分泌一系列炎症介质如细胞因子、趋化因子、氧自由基及蛋白酶等, 互成反馈, 不断扩大炎性反应, 形成瀑布样级联反应^[4]。从整个炎症网络结构情况来看, 对炎症网络通路上任何环节或多个环节的干预都可能影响脓毒症损伤的结果。本研究中, SMI 能显著改善 LPS 诱导的脓毒症小鼠的生存率, 降低脓毒症小鼠血清炎症因子。随着对脓毒症和多脏器功能障碍 (MODS) 发病机制的深入认识, 认为脓毒症一开始就出现抗炎反应, 病原微生物通过 Toll 样受体 (TLR) 启动固有免疫反

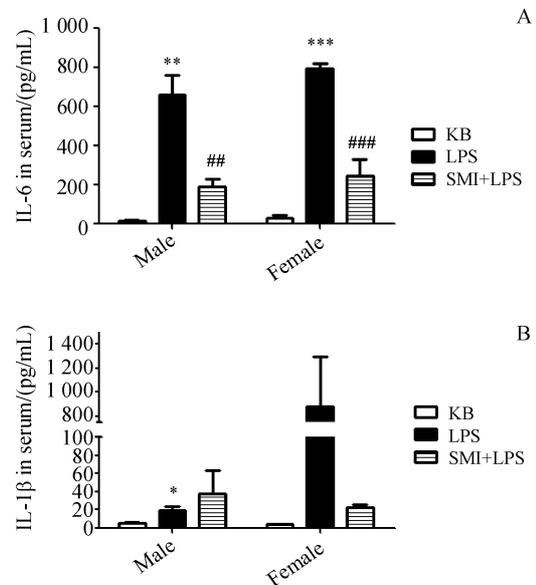


Figure 2 Production of IL-6 (A), IL-1 β (B) by male and female mice treated with LPS (10 mg/kg of body weight) in the presence or absence of SMI (12 mL/kg of body weight, $n=6$) for 6 h

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs control group; ^{##} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$ vs LPS group

应, 分泌 IL-10 等抗炎细胞因子, 也可分泌 IL-6、TNF- α 等促炎性反应细胞因子, 即脓毒症时机体处于一种复杂的免疫紊乱和动态失衡中^[5-6]。也有研究表明 LPS 入侵机体激活 TLR4 后激活细胞内一些信号转导的级联反应激活 NF- κ B 等核转录因子, 继而产生大量的炎性因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6, 在早期器官损伤中发挥关键性的作用^[7]。基于此特点, 本研究从脓毒症全身调控角度出发, 观察到 SMI 干预后高剂量的 LPS 腹腔注入体内, 对大部分体内脏器炎症因子 mRNA 表达具有良好的调控作用, 进而影响血液循环中炎症因子分泌。但是脾脏作为重要的免疫器官, 在 LPS 作用下, 炎症因子表达下调, 以维持体内免疫平衡, 但这一结论还需进一步证实。

研究表明, SMI 对脓毒症病理模型有多种功

效,如 SMI 联合 IL-12 治疗可以明显改善在严重脓毒症大鼠血清中失衡的 Th1/Th2 炎性细胞因子,从而提高其生存率^[8];在 SMI 养阴补气的功效基础上,联合胰岛素强化治疗可以更好提高应激高血糖合并脓毒症患者的免疫力,降低血糖水平和持续时间,提高其成活率,并改善预后^[9];在临床上,SMI 广泛适用于各种休克的治疗,改善心、肝、脑等重要脏器的供血、改善微循环及抗凝作用;增加机体耐缺氧能力,减少心肌耗氧量^[10]。但大都局限于 SMI 的联合用药以及临床指标的研究,对其药理作用机制少有涉及,针对其养阴补气功效可能导致的性别差异更是鲜有报道。因此本研究根据脓毒症全身炎症反应的特点,从整体角度出发,在确证 SMI 抑制脓毒症小鼠死亡率的基础上,检测其对体内重要脏器中炎症因子上游核转录因子介导的 mRNA 表达的调控作用,进而影响血液循环中炎症因子的分泌量和脏器炎性浸润的影响,并结合 SMI 养气补阴的中医理论考察可能导致的性别差异。结果显示,SMI 注射可以显著抑制 LPS 诱导的小鼠脓毒症,并有显著的雌雄差异,表现为 SMI 对雌鼠保护效果更显著,与生存率结果一致;SMI 可以不同程度的抑制雄鼠和雌鼠体内重要脏器中主要促炎因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 的表达,其中 SMI 对 IL-6 干预效果最明显,并与血清炎症因子分泌结果一致;但对脏器炎性浸润改善不明显,仅有肝脏干湿比有统计学差异,与肝脏炎症因子 mRNA 调控最显著的结果一致。本研究发现参麦注射液抑制脓毒症小鼠的系统性炎症具有显著的雌雄差异,结合文献报道人参皂苷可以通过雌二醇受体发挥抗氧化应激、抗凋亡等作用^[11],此外,研究表明人参皂苷确实有雌激素效应^[12],并且临床研究证实人参皂苷能通过激活雌激素受体抑制乳腺癌^[13],最新的一项体外实验研究也证实三七皂苷 R1 抑制心肌细胞 H9C2 的炎症和凋亡的作用是由雌激素受体信号介导的^[14],以上研究均提示皂苷类化合物可能通过雌激素受体发挥生物效应,因此,本研究推测参麦注射液抗炎作用的雌雄差异可能来自于人参皂苷特异性激活雌激素受体的作用机制,这将为临床参麦注射液治疗炎症相关的心血管疾病提供新的参考依据。

参考文献

- [1] Bauer A, Bronstrup M. Industrial natural product chemistry for drug discovery and development [J]. *Nat Prod Rep*, 2014, **31** (1): 35 - 60.
- [2] Zhang XD, Ding ZS, Chen JZ. Progress of *Shenmai* injection in the pharmacological and clinical research [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2010, **17**(3): 104 - 106.
- [3] Ganjoo S, Ahmad K, Qureshi, et al. Clinical epidemiology of SIRS and sepsis in newly admitted children [J]. *Indian J Pediatr*, 2014, **82**(8): 698 - 702.
- [4] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, **13**(12): 862 - 874.
- [5] Wang TS, Deng JC. Molecular and cellular aspects of sepsis-induced immunosuppression [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2008, **86** (5): 495 - 506.
- [6] Shubin NJ, Monaghan SF, Ayala A. Anti-inflammatory mechanisms of sepsis [J]. *Contrib Microbiol*, 2011, **17**: 108 - 124.
- [7] Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation [J]. *Hamostaseologie*, 2010, **30**(1): 10 - 12, 14 - 16.
- [8] Yu YH, Cui NQ, Fu Q, et al. Change of TH1/TH2 cytokine equilibrium in rats with severe sepsis and therapeutic effect of recombinant Sant interleukin-12 and *Shenmai* injection [J]. *Chin J Integr Med*, 2005, **11**(2): 136 - 141.
- [9] Gao ZL, Yu XQ, Yang M. Clinical trial of treating stress-induced hyperglycemia patients with sepsis by supplementing *Qi*, nourishing *Yin*, and promoting blood flow [J]. *Chin J Intergr Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 2012, **32**(10): 1336 - 1339.
- [10] Du J, Yang W, Yi D, et al. Exploring real world: analysis about *Shenmai* injection data extracted from hospital information system database in clinical practice [J]. *Chin J Intergr Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 2011, **36**(20): 2813 - 2816.
- [11] Nguyen CT, Luong TT, Kim GL, et al. Korean Red Ginseng inhibits apoptosis in neuroblastoma cells via estrogen receptor beta-mediated phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling [J]. *J Ginseng Res*, 2015, **39**(1): 69 - 75.
- [12] Xu Y, Ding J, Ma XP, et al. Treatment with Panax ginseng antagonizes the estrogen decline in ovariectomized mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(5): 7827 - 7840.
- [13] Hsu WL, Tsai YT, Wu CT, et al. The prescription pattern of chinese herbal products containing among tamoxifen-treated female breast cancer survivors in Taiwan: a population-based study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 385204.
- [14] Zhong L, Zhou XL, Liu YS, et al. Estrogen receptor alpha mediates the effects of notoginsenoside R1 on endotoxin-induced inflammatory and apoptotic responses in H9c2 cardiomyocytes [J]. *Mol Med Rep*, 2015, **12**(1): 119 - 126.