

[文章编号] 1007-3949(2005)13-06-0749-04

• 实验研究 •

## 槲皮素及异鼠李素对去甲肾上腺素促人血管平滑肌细胞增殖的抑制作用

陈 维<sup>1</sup>, 章茂顺<sup>2</sup>, 王家良<sup>2</sup>, 符宗胤<sup>2</sup>, 朱 福<sup>3</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属第三人民医院心内科, 上海市 201900;

2. 四川大学华西医院, 四川省成都市 510041; 3 上海市南汇区中心医院心内科, 上海市 201300)

[关键词] 病理学与病理生理学; 抑制血管平滑肌细胞增殖; <sup>3</sup>H-胸腺嘧啶掺入法; 槲皮素; 异鼠李素; 去甲肾上腺素; 细胞计数法

[摘要] 目的 观察槲皮素、异鼠李素和去甲肾上腺素对培养人血管平滑肌细胞增殖的影响。方法 利用培养的人主动脉平滑肌细胞, 采用细胞计数和<sup>3</sup>H-胸腺嘧啶掺入法, 观察槲皮素、异鼠李素和去甲肾上腺素对血管平滑肌细胞增殖、DNA 合成的影响, 以及槲皮素、异鼠李素和酚妥拉明对去甲肾上腺素促血管平滑肌细胞增殖、DNA 合成的影响。结果 槲皮素有明显抑制血管平滑肌细胞增殖和 DNA 合成的作用, 而异鼠李素作用较弱。在所观察 1~200 μmol/L 的浓度范围内, 槲皮素和异鼠李素均在 200 μmol/L 浓度发挥了最大的抑制作用, 其抑制作用有剂量依赖关系。去甲肾上腺素有促进血管平滑肌细胞增殖、DNA 合成的作用, 而这些促进作用能被酚妥拉明所阻滞。槲皮素和异鼠李素均呈剂量依赖性抑制去甲肾上腺素促血管平滑肌细胞增殖和 DNA 合成的作用, 且槲皮素和异鼠李素有明显的协同作用。槲皮素和异鼠李素对去甲肾上腺素刺激作用的抑制明显强于酚妥拉明。槲皮素和异鼠李素对血管平滑肌细胞无细胞毒性作用。结论 槲皮素和异鼠李素是细胞毒性低的天然黄酮类物质, 对血管平滑肌细胞增殖、DNA 合成尤其是对去甲肾上腺素刺激的血管平滑肌细胞增殖、DNA 合成有较强的抑制作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### The Inhibition of Quercetin and Isorhamnetin on Norepinephrine Stimulated Proliferation of Cultured Human Vascular Smooth Muscle Cell

CHEN Wei<sup>1</sup>, ZHANG Mao-Shun<sup>2</sup>, WANG Jia-Liang<sup>2</sup>, FU Zong-Yin<sup>2</sup>, and ZHU Fu<sup>3</sup>

(1. Department of Cardiology, the People's Third Hospital Affiliated Medical College of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201900; 2. Huaxi Hospital of Sichuan University, Chengdu 510041; 3. Nanhui Centre Hospital, Shanghai 201300, China)

[KEY WORDS] Quercetin; Isorhamnetin; Norepinephrine; <sup>3</sup>H-Thymidine Incorporation; Cell Count; Vascular Smooth Muscle Cell

[ABSTRACT] **Aim** To observe the role of quercetin (QUE), isorhamnetin (ISOR) and norepinephrine (NE) on the proliferation of human aortic vascular smooth muscle cell (VSMC). **Methods** The effects of QUE, ISOR and NE on these VSMC growth and DNA synthesis was investigated by cell counting, <sup>3</sup>H-thymidine incorporation. **Results** QUE could inhibit proliferation and DNA synthesis of VSMC but these effects of ISOR was weaker than that of QUE. When VSMC were treated by 1~200 μmol/L of QUE or ISOR, the best inhibitory effects occurred at 200 μmol/L. There were dose-dependent inhibitory effects in different concentration of QUE and ISOR. NE 10 μmol/L could stimulate proliferation and DNA synthesis of VSMC. The effects could be inhibited by phentolamine (Ph). QUE and ISOR markedly inhibited proliferation and DNA synthesis of VSMC induced by NE in a dose-dependent manner. At the same time QUE and ISOR had cooperative effects on inhibition of the stimulation of NE. QUE and ISOR also had more powerful inhibitory effect on proliferation and DNA synthesis of VSMC compared with NE than Ph. There were no cytotoxic effects on VSMC treated with QUE and ISOR. **Conclusion** These results indicated that QUE and ISOR had no cytotoxic effect on VSMC cultured in vitro and could effectively inhibit the proliferation and DNA synthesis of VSMC, especially inhibit the proliferation and DNA synthesis of VSMC stimulated by NE.

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell,

[收稿日期] 2005-04-01

[修回日期] 2005-10-22

[作者简介] 陈维, 硕士, 副主任医师, 研究方向为冠心病、心律失常的基础、临床及介入诊疗研究, 联系电话为 13331861569, E-mail 为 aroundcity@sohu.com。章茂顺, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向为高血压、冠心病、心律失常的基础与临床研究, 联系电话为 13668286568, E-mail 为 zhangmaoshun@sohu.com。王家良, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向为高血压、冠心病、临床流行病学, E-mail 为 wangjialiang@sohu.com。

VSMC) 的增殖是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 形成和血管成形术后再狭窄发生的关键因素<sup>[1]</sup>, 如何抑制 VSMC 增殖已成为人们研究的热点。研究证明黄酮类物质具有扩张冠状动脉、增加心肌营养血流、抗心律失常、降血脂、增加心肌收缩力及泵功能等作用<sup>[2]</sup>。本研究采用培养人主动脉血管平滑肌细胞, 利用细胞计数和<sup>3</sup>H-胸腺嘧啶 (<sup>3</sup>H-thymine, <sup>3</sup>H-

TdR) 掺入法观察  $\alpha$  受体激动剂去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 及相应的受体阻断剂酚妥拉明 (phentolamine, Ph) 和黄酮类物质的单体槲皮素 (quercetin, QUE) 及异鼠李素 (isorhamnetin, ISOR) 对 VSMC 增殖和 DNA 合成的影响, 以及它们之间的相互作用, 以探讨黄酮类物质可能的抗动脉粥样硬化及 VSMC 异常增殖的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 血管平滑肌细胞培养

无菌操作下取出胎儿胸主动脉段, 参照 Chamley-Campbell 等<sup>[3]</sup> 方法培养 VSMC。透射电镜观察 VSMC 胞浆内均含有肌丝、密斑或密体, 其数量不等, 多分布于核周及胞体突起部, 并含有较少细胞器, 可见吞饮泡, 细胞核呈锯齿状。实验采用传代第 2~5 代细胞。

### 1.2 实验分组

对照组培养基中不加任何干预措施; 实验组培养基中分别或组合加入 NE 10  $\mu\text{mol/L}$ 、Ph 10  $\mu\text{mol/L}$ 、QUE (200  $\mu\text{mol/L}$ 、100  $\mu\text{mol/L}$ 、50  $\mu\text{mol/L}$  和 1  $\mu\text{mol/L}$ )、ISOR (200  $\mu\text{mol/L}$ 、100  $\mu\text{mol/L}$ 、50  $\mu\text{mol/L}$ 、1  $\mu\text{mol/L}$ )。于孵育 72 h 后采集细胞, 进行相关测定。上述分组均重复 3 次实验。

### 1.3 细胞计数及细胞活力测定

取第 2~5 代 VSMC 经酶消化后制成细胞悬液, 调整细胞密度为  $2.5 \times 10^7$  个/L, 接种入 24 孔培养板中 (每孔 1 mL), 孵育 24 h 后, 弃原培养基, 加入无血清 DMEM 培养基, 48 h 后弃无血清 DMEM 培养基, 随机分组进行实验, 按实验分组加入不同试剂。孵育 72 h 后各实验组各取 3 孔, 0.25% 胰蛋白酶消化, 制成细胞悬液, 血球计数板盲法计数, 每孔计数 6 次 (3 板)。细胞活力测定: 取各样本细胞悬液 0.9 mL 加入 1% 台盼蓝 0.1 mL, 混匀, 血球计数板盲法计数, 每孔计数 6 次 (3 板), 着色细胞为死细胞, 以活细胞占计数细胞总数的百分比反映细胞活力。

### 1.4 $^3\text{H}$ -胸腺嘧啶掺入实验

取第 2~5 代 VSMC 经酶消化制成细胞悬液, 调整细胞密度为每孔  $2.5 \times 10^7$  个/L, 接种入 96 孔培养板中, 孵育 24 h, 弃培养基, 加入无血清 DMEM 培养基, 48 h 后弃无血清 DMEM 培养基, 随机分组进行实验, 按实验分组加入不同试剂。

$^3\text{H}$ -TdR 掺入实验参照 Dubey 等<sup>[4]</sup> 方法进行。孵育 72 h 后, 各实验组分别取 3 孔, 0.25% 胰蛋白酶消化, 制成细胞悬液, 酶消化前 16 h 加入  $^3\text{H}$ -TdR 每孔

0.05 Ci/L。用 9999 型玻璃纤维滤纸经 ZI- $\text{C}$  型多头细胞样品收集仪抽滤收集细胞, 滤膜经 37  $^{\circ}\text{C}$  烘箱烘干后置入闪烁杯中, 加入 ppo/popop/二甲苯闪烁液, 用液体闪烁计数器进行放射强度 (cpm) 测定。

### 1.5 统计学处理

所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 以组间  $t$  检验进行统计学处理。

## 2 结果

### 2.1 槲皮素和异鼠李素对血管平滑肌细胞增殖和 DNA 合成的影响

由表 1 (Table 1) 可看出, 不同浓度 QUE 均对 VSMC 增殖产生了较好的抑制效应, QUE 抑制 VSMC 增殖的强度为  $200 > 100 > 50 > 1 \mu\text{mol/L}$ , 呈剂量依赖关系。QUE 对 VSMC DNA 合成的作用, 除 1  $\mu\text{mol/L}$  QUE 外其他浓度组  $^3\text{H}$ -TdR 掺入量明显降低 ( $P < 0.01$  或  $< 0.05$ )。提示 QUE 可抑制 VSMC 的 DNA 合成并呈剂量依赖关系。

200  $\mu\text{mol/L}$  ISOR 有抑制 VSMC 增殖及 DNA 合成的作用, 其余各浓度 ISOR 对 VSMC 的 DNA 合成均无明显抑制作用。

当 QUE 200  $\mu\text{mol/L}$  + ISOR 200  $\mu\text{mol/L}$  共同作用时, 细胞计数为  $(3.83 \pm 0.54) \times 10^7/\text{L}$ ,  $^3\text{H}$ -TdR 掺入量为  $232 \pm 77 \text{ cpm}$ , 较 QUE 200  $\mu\text{mol/L}$  或 ISOR 200  $\mu\text{mol/L}$  单独作用时明显降低 ( $P < 0.01$ )。提示 QUE 和 ISOR 在抑制 VSMC 增殖和 DNA 合成的作用方面具有协同作用。

表 1. 槲皮素和异鼠李素对血管平滑肌细胞增殖和 DNA 合成的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. The effects of quercetin and isorhamnetin on the proliferation and DNA synthesis of vascular smooth muscle cell

分 组	细胞计数 ( $\times 10^7/\text{L}$ )	$^3\text{H}$ -胸腺嘧啶 掺入 (cpm)
对照组	12.25 $\pm$ 0.59	2 715 $\pm$ 780
槲皮素组	1 $\mu\text{mol/L}$	11.29 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup>
	50 $\mu\text{mol/L}$	8.46 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>
	100 $\mu\text{mol/L}$	7.42 $\pm$ 0.54 <sup>a</sup>
	200 $\mu\text{mol/L}$	4.50 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>
异鼠李素组	1 $\mu\text{mol/L}$	12.75 $\pm$ 1.11
	50 $\mu\text{mol/L}$	11.88 $\pm$ 1.06
	100 $\mu\text{mol/L}$	11.08 $\pm$ 0.90
	200 $\mu\text{mol/L}$	9.92 $\pm$ 0.44 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.01$ , b:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

## 2.2 去甲肾上腺素对血管平滑肌细胞增殖和 DNA 合成的影响

由表 2(Table 2) 可看出, 在培养基中加入 10  $\mu\text{mol/L}$  NE 后与对照组相比细胞计数和 $^3\text{H-TdR}$  掺入量均明显增加 ( $P < 0.01$ ), 提示 NE 有明显促进 VSMC 增殖和 DNA 合成的作用。以 10  $\mu\text{mol/L}$  Ph 与 NE 共同加入培养基中作用 72 h, 其细胞计数和 $^3\text{H-TdR}$  掺入量与单纯 NE 组相比均明显减少 ( $P < 0.01$ )。提示, Ph 对 NE 促 VSMC 增殖和 DNA 的合成有显著的抑制作用。

## 2.3 槲皮素和异鼠李素对去甲肾上腺素促血管平滑肌细胞增殖和 DNA 合成的影响

由表 2(Table 2) 可见, 与 NE 单独作用组相比, 各浓度 QUE 组和 ISOR 组细胞计数和 $^3\text{H-TdR}$  掺入量均明显降低 ( $P < 0.01$ ), 且其效应均呈剂量依赖关系。同时, QUE 组与同浓度 ISOR 组相比细胞计数和 $^3\text{H-TdR}$  掺入量更为降低 ( $P < 0.01$ ), 提示 QUE 有比 ISOR 更强的抑制 NE 促 VSMC 增殖和 DNA 合成的作用。

表 2. 槲皮素和异鼠李素对去甲肾上腺素促血管平滑肌细胞增殖和 DNA 合成的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. The effects of quercetin and isorhamnetin on the proliferation and DNA synthesis of vascular smooth muscle cell induced by norepinephrine

分 组	细胞计数 ( $\times 10^7/\text{L}$ )	$^3\text{H}$ -胸腺嘧啶 掺入(cpm)
对照组	12.25 $\pm$ 0.59	2 715 $\pm$ 781
NE 组	18.67 $\pm$ 0.90 <sup>b</sup>	5 449 $\pm$ 788 <sup>b</sup>
P+ NE 组	13.71 $\pm$ 0.66 <sup>a</sup>	3074 $\pm$ 468 <sup>a</sup>
QUE+ NE 组	1 $\mu\text{mol/L}$	10.96 $\pm$ 0.37 <sup>ac</sup>
	50 $\mu\text{mol/L}$	8.92 $\pm$ 0.44 <sup>ac</sup>
	100 $\mu\text{mol/L}$	8.29 $\pm$ 0.62 <sup>ac</sup>
	200 $\mu\text{mol/L}$	5.5 $\pm$ 0.55 <sup>ac</sup>
ISOR+ NE 组	1 $\mu\text{mol/L}$	14.21 $\pm$ 0.49 <sup>a</sup>
	50 $\mu\text{mol/L}$	12.50 $\pm$ 0.55 <sup>a</sup>
	100 $\mu\text{mol/L}$	11.38 $\pm$ 0.80 <sup>a</sup>
	200 $\mu\text{mol/L}$	10.54 $\pm$ 0.58 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.01$ , 与 NE 组比较; b:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; c:  $P < 0.01$ , 与同浓度 ISOR+ NE 比较。

而当 QUE 200  $\mu\text{mol/L}$  + ISOR 200  $\mu\text{mol/L}$  与 NE 10  $\mu\text{mol/L}$  共同作用时, 细胞计数为  $(4.79 \pm 0.70) \times 10^7/\text{L}$ ;  $^3\text{H-TdR}$  掺入量为  $526 \pm 144$  cpm, 较 QUE 或 ISOR 单独作用时明显降低。提示 QUE 和 ISOR 在抑

制 NE 促 VSMC 增殖和 DNA 合成的作用方面具有协同作用。

同时, 50  $\mu\text{mol/L}$  以上的 QUE 组或 ISOR 组以及 QUE+ ISOR 组其细胞计数、 $^3\text{H-TdR}$  掺入量均较 Ph 组更为降低。提示, QUE 和 ISOR 抑制 NE 促 VSMC 增殖和 DNA 合成的作用明显强于 Ph 的阻断作用。

## 2.4 槲皮素和异鼠李素对血管平滑肌细胞的细胞毒作用

细胞计数的同时, 用台盼蓝染色计数活细胞, 各浓度实验组的活细胞计数均大于 85%, QUE 与 ISOR 均无杀细胞作用。

## 3 讨论

血管平滑肌细胞的表型转换, 向内膜下迁移、增殖、合成胶原等胞外基质、形成新生内膜是动脉粥样硬化、原发性高血压、血管成形术后再狭窄等发生发展的中心环节和基本病理特征<sup>[1]</sup>。因此, 探讨 VSMC 增殖的机理, 寻找抑制 VSMC 增殖的有效方法, 已成为目前心血管疾病研究的热点之一。许多导致动脉粥样硬化发生的因素如高血压、吸烟、应激等都可导致血中儿茶酚胺类物质的增加。这类物质不仅与高血压的发生发展密切相关, 而且还可引起 VSMC 的增殖<sup>[5,6]</sup>。本研究证明 NE 可以促进人主动脉 VSMC 的增殖和 DNA 合成, Ph 可部分拮抗此作用。

槲皮素 (3, 5, 7, 3', 4'-五羟基黄酮, QUE) 和异鼠李素 (3, 5, 7, 4'-四羟基-3'-甲氧基黄酮, ISOR) 是植物界分布最广的黄酮类物质。研究表明 QUE 具有强心、扩血管、降血压、降血脂、减少毛细血管通透性和脆性等作用, 并具有抗自由基、抑制脂质过氧化、抑制血小板聚集的作用<sup>[2]</sup>。陈维等<sup>[7]</sup>研究发现 QUE、ISOR 对人主动脉血管平滑肌细胞的胶原蛋白合成, 尤其是对去甲肾上腺素刺激的人主动脉血管平滑肌细胞胶原蛋白合成有很强的抑制作用。主要含有 QUE 和 ISOR 的醋柳黄酮即沙棘总黄酮 (total flavones of Hippopae rhamnoides L, TFH) 是从天然药物沙棘果实中提取的含 7 种单体成份的复合物, 已应用于治疗缺血性心脏病、高血压病等心血管疾病<sup>[8]</sup>。

本研究利用细胞计数和 $^3\text{H-TdR}$  掺入法, 首次证明了 QUE 和 ISOR 对培养人主动脉 VSMC 的增殖和 DNA 合成具有抑制作用, 并可抑制 NE 的促 VSMC 增殖和 DNA 合成的作用。实验还观察到, QUE、ISOR 的抑制作用呈剂量依赖性。QUE 的抑制作用在有和无 NE 存在时各种浓度均强于 ISOR, 这可能

与它们本身的分子结构不同有关。但 QUE 与 ISOR 共同作用的抑制强度较 QUE 组稍强,提示,QUE 与 ISOR 在抑制 VSMC 增殖和 DNA 合成方面具有协同作用。

槲皮素和 ISOR 产生这种抑制作用的机理尚不清楚。实验证明,QUE 可竞争性地与磷脂酰肌醇 (Phosphatidyl- inositol, PtdIns) 3-激酶的 ATP 结合位点结合,而有效地抑制其活性<sup>[2]</sup>。而 PtdIns3-激酶与生长因子包括 PDGF 以及集落刺激因子 1 (colony-stimulating factor-1, CSF-1) 等的信号传递有关。QUE 还可抑制表皮生长因子 (EGF) 受体的酪氨酸激酶。还有研究证明 QUE 通过抑制蛋白激酶 C 和线粒体琥珀酸氧化酶抑制肿瘤细胞生长,通过拮抗钙调素作用抑制肿瘤细胞 DNA 合成。这提示 QUE 强大的抗增殖效应可能是通过多种途径而发挥的。

研究发现 NE 通过激活氯乙基可乐定 (chloroethylclonidine, CEC) 敏感  $\alpha_1$  肾上腺素能受体触发磷酸肌醇水解并激活促分裂原激活的蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 途径<sup>[6]</sup>,而导致 VSMC 增殖和 DNA 合成。QUE 对大鼠大脑皮质细胞膜  $\alpha_2$  肾上腺素能受体有中等强度的亲和力<sup>[9]</sup>, QUE 和 ISOR 是否通过 VSMC 细胞膜  $\alpha_1$  肾上腺素能受体发挥作用,尚待进一步研究。新近的研究证明,内源性雌二醇的代谢产物——2-羟雌二醇 (2-hydroxyestradiol) 可由儿茶酚-邻-甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 介导甲基化为 2-甲氧雌二醇 (2-methoxyestradiol),而 2-甲氧雌二醇有抗 VSMC 有丝分裂的作用。Lefteris<sup>[10]</sup> 等证明儿茶酚胺类物质是 COMT 的底物,可以通过竞争抑制 2-甲氧雌二醇的产生而对抗雌二醇和 2-羟雌二醇的抗 VSMC 有丝分裂作用,而儿茶酚胺类物质这种作用并不能被  $\alpha$  或  $\beta$  肾上腺素能受体拮抗剂——Ph 或心得安——所抑制。本研究也注意到有效浓度的 QUE 和 ISOR

对 NE 促 VSMC 增殖和 DNA 合成的抑制作用明显强于 Ph 的作用。这也说明,QUE 和 ISOR 是通过更广泛的途径而发挥作用的。QUE 和 ISOR 对 NE 促 VSMC 增殖和 DNA 合成的抑制作用是否与对 COMT 的抑制有关尚需进一步证明。

本研究还用台盼蓝染色活细胞计数的方法,证明 QUE 和 ISOR 各浓度、各时间点及与 NE 共同作用时均无杀细胞作用。提示,QUE 和 ISOR 对 VSMC 增殖的抑制是通过药理作用而发挥的,并非是通过非特异性的细胞毒作用。这表明,QUE 和 ISOR 是毒性很低、安全有效、作用较强的抗 VSMC 增殖剂。这为 QUE 和 ISOR 在防治动脉粥样硬化方面提供了理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Dzau VJ, Brauer-Dullaues RC, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med*, 2002, **8** (11): 1 249-256
- [2] Formica JV, Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*, 1995, **33** (12): 1 061-080
- [3] Chamley-Campbell J, Campbell GR, Ross R. The smooth muscle cell in culture. *Physiol Rev*, 1979, **59**: 1
- [4] Dubey RK, Gillespie DG, Jackson EK. Adenosine inhibits collagen and protein synthesis in cardiac fibroblasts: role of A2B receptors. *Hypertension*, 1998, **31**: 943-948
- [5] Butler R, Morris AD, Struthers AD. Cigarette smoking in men and vascular responsiveness. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, **52** (2): 145-149
- [6] Yu SM, Tsai SY, Guh JH, Ko FN, Teng CM, Ou JT. Mechanism of catecholamine induced proliferation of vascular smooth muscle Cell. *Circulation*, 1996, **94** (3): 547-554
- [7] 陈维,章茂顺,胡春玲,唐丽萍,张建军. 槲皮素及异鼠李素对培养人血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (3): 320-324
- [8] 章茂顺,王家良,张泰怀,王世蓉,程远伦,林肖云,等. 醋柳黄酮治疗缺血性心脏病随机对照研究. *中华心血管病杂志*, 1987, **15** (2): 97-99
- [9] 葛志东,周爱武,魏伟,陈敏珠,徐叔云,余素贞,等. 槲皮素对大鼠大脑皮质细胞膜  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体的影响. *中国药理学通报*, 1995, **11** (5): 383-386
- [10] Lefteris CZ, Edwin KJ, Delbert GG. Catecholamines abrogate antimitogenic effects of 2-hydroxyestradiol on human aortic vascular smooth muscle cell. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 1 745-750

(此文编辑 朱雯霞)