

特优2号桑叶不同提取物的药效学研究

蓝鸣生*, 陈路, 王硕

(广西壮族自治区药用植物园, 南宁 530023)

摘要: 采用小鼠耳廓肿胀、小鼠腹腔毛细血管通透性、大鼠足趾肿胀和四氧嘧啶致小鼠高血糖等动物模型对广西推广的高产桑叶品种‘特优2号’桑叶的不同提取物开展药效学研究。结果表明: 该桑叶醇提取物能明显减轻动物的炎症反应($P < 0.01$); 水提物及醇提物能明显降低小鼠由于四氧嘧啶引起的高血糖症($P < 0.01$), 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌有一定的抑制作用; 水提醇沉物对大肠杆菌有一定的抑制作用。该文为对特优2号桑叶药效学实验的首次报道。

关键词: 特优2号桑叶; 抗炎; 降血糖; 抑菌

中图分类号: R946 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-3142(2009)06-0866-05

Pharmacodynamics study of extracts from Superior 2 *Folium Mori*

LAN Ming-Sheng*, CHEN Lu, WANG Shuo

(Guangxi Botanical Garden of Medicinal Plants, Nanning 530023, China)

Abstract: The pharmacodynamics of Superior 2 *Folium Mori* (a high-yield *Mori* species popularizing in Guangxi) was studied by using the models of mice swelling auricles, the penetrating ability of mice abdominal capillaries, the models of swelling digits of big mice, and the models of mice high blood glucose caused by alloxan. The results showed that the alcohol extract from the *F. Mori* could obviously lighten the animal inflammation reactions ($P < 0.01$); the extracts of water and alcohol could obviously lower down the mice high blood glucose caused by alloxan ($P < 0.01$), and restrain golden yellow staphylococci, *Escherichia coli* in certain extent; the extract of water extracting-alcohol precipitating could also restrain *E. coli* in certain extent. These pharmacodynamic experiments were the first report for Superior 2 *F. Mori*.

Key words: Superior 2 *Folium Mori*; anti-inflammation; hypoglycemic; restrain bacteria

桑叶为桑科植物桑(*Morus alba*)的叶,其药用价值最早见于《神农本草经》,桑叶性寒,味苦,归肺、肝经,具有祛风清热、凉血明目等功效(徐爱良等, 2005)。现代化学研究表明:桑叶含有黄酮及黄酮苷类;甾类成分如微量的 β -谷甾醇、蛇麻脂醇(Lapeol)、内消旋肌醇(Myoinositol)、昆虫变态激素、牛膝甾醇(Inokosterone)和蜕皮甾酮(Ecdysterone),溶血素(Hemolysin),绿原酸;挥发性成分如乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、水杨酸甲酯、愈创木酚(Guaiacol)、酚(Phenol)、邻苯甲酚、间苯甲酚、丁香油酚(Eugenol)等;氨基酸类如天门冬氨酸、谷氨酸等17种氨基酸;降血压物质 γ -氨基丁

酸含量高达226 mg/100g;维生素类如维生素A、维生素B1、维生素B2、烟酸、维生素c、视黄醇(retinol)、胡萝卜素及食物纤维等。糖类成分是蔗糖、果糖、葡萄糖(江苏新医学院,1997)。微量元素铜10、锌16、硼35、锰270等都有一定含量(金丰秋等,2000)。从桑叶中分离出6种生物碱,即DNJ、N-M-DNJ、GAL-DNJ, fagomine, DAB, calysteginB2 (Asano等,1994)。药理研究表明,桑叶对人体极为安全(三ツ矢正安,2002),且具有降血糖(方晓等,1999;陈摇君等,1996;李有业等,2000)、抗凝血(彭延古等,2002)、降血脂、抗动脉粥样硬化(王谦,1997;Doi,2002)、抗炎(陈福君,1995)、延缓衰老(唐

收稿日期: 2009-06-24 修回日期: 2009-10-20

基金项目: 广西科技攻关项目(0718002-4-8)[Supported by Key Technologies Research and Development Program of Guangxi(0718002-4-8)]

作者简介: 蓝鸣生(1957-),男,广西宜州人,副主任药师,主要从事中药新产品开发和化学研究。

* 通讯作者(Author for correspondence, E-mail: lanmingsheng@126.com)

法娣,2000)、抑菌(花蕾等,2007)、抗病毒(Budhan 等,1993;Emmanuel 等,1997)、抗肿瘤(Kim,2000)等多种治疗功能。特优 2 号是广西推广的高产桑叶品种。广西作为全国最大的蚕桑生产基地和桑叶药材生产基地,该品种桑叶将会在桑叶药材中占有重要比例。本文对该桑叶(下简称‘桑叶’)不同提取物的抗炎、降血糖和抑菌等药理作用进行研究,以期为进一步证实其药效性提供依据。

1 实验材料与方法

1.1 药物

桑叶醇提浸膏(每 1 g 相当于生药量 4.2 g)、水提浸膏(每 1 g 相当于生药量 2.96 g)、水提醇沉浸膏(每 1 g 相当于生药量 10.44 g),由广西药用植物园制药厂提供。阳性对照药地塞米松(浙江仙琚制药股份有限公司,批号 071010)。阳性对照药盐酸二甲双胍肠溶片(贵州圣济堂制药有限公司,批号:20070501)。四氧嘧啶(Fluka 公司),角叉菜胶、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、乙型溶血性链球菌(中国药品生物制品检定所提供)。

1.2 动物

清洁级 KM 小鼠,体重 18~22 g,雄性,由广西医科大学医学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号:SCXK 桂 2003-0003。清洁级 SD 雄性大鼠,体重 110~140 g,由浙江省实验动物中心提供,实验动物生产许可证号:SCXK(浙)2003-0001。

1.3 仪器与试剂

EL204 万分之一克电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司)。Lambda35 UV Perkin Elmer(美国珀金艾尔默公司),LG16-W 型高速离心机(北京医用离心机厂)。PV-200 足趾容积测量仪(成都泰盟科技有限公司),血糖 GOD-PAP 法检测试剂盒(四川省迈克科技有限责任公司,批号:0308091)。

1.4 统计学处理

应用统计软件 SPSS11.0 对所得实验数据进行 t -检验。

1.5 实验方法

1.5.1 抗炎作用 (1)抗炎作用有效提取物的筛选:将雄性小鼠随机分为 5 组,分别为空白对照组(生理盐水)、阳性对照组(地塞米松,6 mg/kg)、桑叶水提组(40 g 生药/kg)、桑叶醇提组(40 g 生药/kg)、桑叶水提醇沉组(40 g 生药/kg)。灌胃给药,1 次/d,

给药容量为 20 mL/kg,连续 7 d。末次给药后 60 min,每鼠以二甲苯 0.02 mL 滴于右耳致炎,15 min 后处死,沿耳廓基线剪下二耳。用 6 mm 直径打孔器分别在左、右耳同一部位打下圆耳片,称重,以左右耳重量差作为肿胀度。

(2)桑叶醇提物对二甲苯致小鼠耳廓肿胀度的影响:将雄性小鼠随机分为 5 组,分别为空白对照组(生理盐水)、阳性对照组(地塞米松,6 mg/kg)、桑叶醇提物高(40 g 生药/kg)、中(20 g 生药/kg)、低(10 g 生药/kg)三个剂量组。灌胃给药,1 次/d,给药容量为 20 mL/kg,连续 7 d。末次给药后 60 min,各鼠以 0.02 mL 二甲苯滴于右耳致炎,15 min 后处死,沿耳廓基线剪下二耳。用 6 mm 直径打孔器分别在左、右耳同一部位打下圆耳片,称重,以左右耳重量差作为肿胀度。

(3)桑叶醇提物对醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性的影响:将雄性小鼠随机分为 5 组,分别为空白对照组(生理盐水)、阳性对照组(地塞米松,6 mg/kg)、桑叶醇提物高(40 g 生药/kg)、中(20 g 生药/kg)、低(10 g 生药/kg)三个剂量组。灌胃给药,1 次/d,给药容量为 20 mL/kg,连续 7 d。末次给药后 60 min,各鼠尾静脉注射 0.25%伊文斯蓝 0.1 mL/10g,同时腹腔注射 0.6%醋酸溶液 0.1 mL/10g。15 min 后处死,立即注入 6 mL 生理盐水冲洗腹腔,剪开腹腔,滤出腹腔洗出液,2 000 rpm 离心 10 min,取上清液于 590 nm 处测定 OD 值。

(4)桑叶醇提物对角叉菜胶致大鼠足趾肿胀的影响:取雄性大鼠 60 只,随机分为空白对照组(生理盐水)、阳性对照组(地塞米松,4.5 mg/kg)、桑叶醇提浸膏高剂量(28 g 生药/kg)、中剂量(14 g 生药/kg)、低剂量(7 g 生药/kg)三个剂量组。灌胃给药,1 次/d,给药容量为 20 mL/kg,连续 7 d。末次给药 1 h 后,将 0.08 mL 1%角叉菜胶注入大鼠右后足趾皮下,用足趾容积测量仪分别测量注射前、注射后 1、2、3、4、5 h 大鼠足趾至踝关节容积,并用公式计算其肿胀度(肿胀度 $E(\%) = (V_t - V_n)/V_n \times 100\%$,其中 V_n 和 V_t 分别代表用致炎剂前后足趾容积值)。

1.5.2 降血糖作用 (1)有效提取物的筛选:取禁食不禁水 24 h 后的小鼠,随机分为正常对照组和造模对照组。正常对照组腹腔注射生理盐水,造模对照组按 65 mg/kg 体重腹腔注射四氧嘧啶,72 h 后(禁食不禁水 12 h)各鼠眼眶静脉丛取血测血糖值,选

择血糖值在 10~33 mmol/L 的小鼠为造模成功小鼠,按血糖水平随机分为四氧嘧啶模型对照组,二甲双胍阳性对照组(0.75 g/kg)、桑叶水提组(40 g 生药/kg)、桑叶醇提组(40 g 生药/kg)、桑叶水提醇沉组(40 g 生药/kg)。灌胃给药,1 次/d,给药容量为 20 mL/kg,连续 7 d,正常对照组和模型对照组给同容量生理盐水。末次给药后(禁食不禁水 12 h)60 min,于眼眶静脉丛取血,按血糖测定试剂盒操作测定血糖值,筛选出桑叶的有效提取物。

(2)对四氧嘧啶性高血糖小鼠血糖的影响:取禁食不禁水 24 h 后的小鼠,随机分为正常对照组和造模对照组。正常对照组腹腔注射生理盐水,造模对照组按 65 mg/kg 体重腹腔注射四氧嘧啶,72 h 后(禁食不禁水 12 h)各鼠眼眶静脉丛取血测血糖值,选择血糖值在 10~33 mmol/L 的小鼠为造模成功小鼠,按血糖水平随机分为四氧嘧啶模型对照组,二甲双胍阳性对照组(0.75 g/kg)、桑叶水提物高(40 g 生药/kg)、中(20 g 生药/kg)、低(10 g 生药/kg)三个剂量组、桑叶醇提物高(28 g 生药/kg)、中(14 g 生药/kg)、低(7 g 生药/kg)三个剂量组。灌胃给药,1 次/d,给药容量为 20 mL/kg,连续 7 d,正常对照组和模型对照组给同容量生理盐水。末次给药后(禁食不禁水 12 h)60 min,于眼眶静脉丛取血,按血糖测定试剂盒操作测定血糖值,筛选出桑叶有效提取物的有效剂量。

1.5.3 体外抑菌实验 采用固体培养基连续稀释法,将 13.5 mL 琼脂培养基分别同 1.5 mL 桑叶各提取物稀释药物混合,倾注平皿,凝固后接种金黄色

葡萄球菌、大肠杆菌置 37 °C 培养箱孵育 24 h 后观察,以最低药物浓度不长菌者作为该菌株最低抑菌浓度(MIC)。采用固体培养基连续稀释法,将 13.5 mL 血琼脂培养基分别同 1.5 mL 桑叶各提取物稀释药物混合,倾注平皿,凝固后接种乙型溶血性链球菌置 37 °C 培养箱孵育 24 h 后观察,以最低药物浓度不长菌者作为该菌株最低抑菌浓度(MIC)。

2 结果与分析

2.1 桑叶各提取物对耳廓肿胀度的影响

从表 1 看出,小鼠由二甲苯诱导产生的耳廓肿胀程度,从空白对照组的(0.0049±0.0023) g 明显降低为桑叶醇提组的(0.0012±0.0006) g($P<0.01$),证明桑叶醇提物能对抗炎症急性期的渗出,是桑叶抗炎的有效提取物。

表 1 桑叶各提取物对小鼠耳廓肿胀度的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Influence of the *Folium Mori* extracts on mice swelling auricles

组别 Groups	动物数 No. of animals	剂量 Dosage (g/kg)	耳廓肿胀度(g) Swelling auricles
空白对照组 Control	12	—	0.0049±0.0023
阳性对照组 SD positive	12	0.006	0.0030±0.0014*
桑叶水提组 Water extracts	12	40	0.0053±0.0012
桑叶醇提组 Ethanol extracts	12	40	0.0012±0.0006**
桑叶水提醇沉组 Water extracted-alcohol precipitated extracts	12	40	0.0074±0.0031

注:与空白对照组比较* $P<0.05$,** $P<0.01$,下同。

表 2 桑叶醇提物对耳廓肿胀度($\bar{x}\pm s$,n=15)和腹腔毛细血管通透性的影响($\bar{x}\pm s$,n=12)

Table 2 Influence of the folium mori ethanol extracts on mice swelling auricles and penetrating ability of mice abdominal capillaries

组别 Groups	动物数 No. of animals	剂量(g/kg) Dosage	耳廓肿胀度 Swelling auricles(g)	腹腔液 OD 值 OD value of peritoneal fluid
空白对照组 Control	12	—	0.0070±0.0037	0.2124±0.0580
阳性对照组 SD positive	12	0.006	0.0025±0.0015**	0.1419±0.0354**
桑叶醇提高剂量组 High Do. of ethanol extracts	12	40	0.0028±0.0022**	0.1429±0.0205**
桑叶醇提中剂量组 Middle Do. of ethanol extracts	12	20	0.0041±0.0029**	0.1315±0.0460**
桑叶醇提低剂量组 Low Do. of ethanol extracts	12	10	0.0060±0.0030	0.1650±0.0338*

2.2 桑叶醇提物对耳廓肿胀度和腹腔毛细血管通透性的影响

桑叶醇提物高、中剂量组分别使小鼠的耳廓肿胀的程度由空白组的(0.0070±0.0037) g,降低到(0.0041±0.0029) g,和(0.0028±0.0022) g,几乎

接近阳性对照药地塞米松的水平,均可显著减轻二甲苯诱导小鼠耳廓肿胀的程度能对抗炎症急性期的渗出($P<0.01$)(表 2)。此外,桑叶醇提物的高、中、低剂量组使醋酸致腹腔毛细血管通透性增加的作用由空白组的 0.2124±0.05800 分别降低为 0.1429±

0.0205、0.1315±0.0460 和 0.1650±0.03380,均有明显抑制醋酸致腹腔毛细血管通透性增加的作用($P<0.05\sim0.01$),提示均能对抗炎症急性期的渗出。

2.3 桑叶醇提物对角叉菜胶所致大鼠足趾肿胀的影响

根据表 3 结果,桑叶醇提物高、中、低剂量组于末次给药后 1 h、2 h、3 h、4 h、5 h 均有不同程度地抑制角叉菜胶所致大鼠足趾肿胀的程度($P<0.05\sim0.01$),提示均能对抗炎症急性期的渗出。

2.4 桑叶各部位对四氧嘧啶致高血糖小鼠血糖的影响

从表 4 看出,桑叶水提物组及醇提物组使由于四氧嘧啶所致小鼠高血糖值从模型对照组的(14.65±5.42) mmol/L 分别降低至(6.51±4.25) mmol/L 和(8.43±3.10) mmol/L($P<0.05\sim0.01$),说明这两类提取物能够明显降低四氧嘧啶致小鼠的血糖

升高。
2.5 桑叶有效提取物对四氧嘧啶性高血糖小鼠血糖的影响

表 5 的统计结果证明:桑叶水提物及醇提物高、中、低剂量组均能明显抑制四氧嘧啶所致小鼠高血糖($P<0.05\sim0.01$),能降低四氧嘧啶所致小鼠血糖的升高,而且降低血糖升高的作用强度与服用剂量呈正相关的关系。

2.6 桑叶各部位对体外抑菌作用的影响

从表 6 结果说明,桑叶水提取物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌有一定的抑制作用(MIC 为 6.25 mg/mL),对乙型溶血性链球菌抑制作用极弱;桑叶醇提取物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌有一定的抑制作用(MIC 分别为 12.5、6.25 mg/mL),对乙型溶血性链球菌抑制作用极弱;桑叶水提醇沉物对大肠

表 3 桑叶醇提物对角叉菜胶所致大鼠足趾肿胀的影响 ($\bar{x}\pm s$,n=12)
Table 3 Influence of the folium mori ethanol extracts on the big mice swelling feet caused by carrageenan

组 别 Groups	剂量 Dosage (g/kg)	致炎后肿胀度(%)Swell after inflamed				
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
空白对照组 Control	—	35.46±0.08	49.80±0.09	57.41±0.14	54.99±0.13	49.14±0.13
阳性对照组 SD positive	0.0045	10.74±0.07**	18.92±0.10**	21.04±0.09**	20.94±0.08**	17.10±0.09**
桑叶醇提高剂量组 High Do. of ethanol extracts	28	17.05±0.09**	34.27±0.07**	46.76±0.07*	41.03±0.08**	37.90±0.11*
桑叶醇提中剂量组 Middle Do. of ethanol extracts	14	24.24±0.07**	39.50±0.08**	48.13±0.05*	45.94±0.06*	40.04±0.07*
桑叶醇提低剂量组 Low Do. of ethanol extracts	7	20.83±0.05**	39.58±0.09**	47.20±0.06*	40.65±0.09**	32.82±0.11**

表 4 桑叶各提取物对四氧嘧啶致高血糖小鼠血糖的影响 ($\bar{x}\pm s$,n=12)
Table 4 Influence of the folium mori ethanol extracts on mice high blood glucose caused by alloxan

组别 Groups	动物数 No. of animals	剂量(g/kg) Dosage	药前血糖值(mmol/L) Blood Glucose before Medicine	药后血糖值(mmol/L) Blood Glucose after Medicine
空白对照组 Control	12	—	2.66±0.93**	1.41±0.43**
模型对照组 SHR-C	12	—	21.25±4.72	14.65±5.42
阳性对照组 SD positive	12	0.75	21.60±0.93	0.78±1.15**
桑叶水提组 Water extracts	12	40	19.66±5.31	6.51±4.25**
桑叶醇提组 Ethanol extracts	12	40	21.93±4.84	8.43±3.10*
桑叶水提醇沉组 Water extracted - alcohol precipitated extracts	12	40	20.82±3.91	9.36±3.64

杆菌有一定的抑制作用(MIC 为 50 mg/mL),但对金黄色葡萄球菌和乙型溶血性链球菌的抑菌作用都很弱。

3 小结

通过本研究发现,特优 2 号桑叶醇提部位能明

显减轻二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀程度、减少伊文斯兰在腹腔的渗出、减轻角叉菜胶引起的大鼠足趾肿胀程度,为桑叶抗炎作用的有效提取物;桑叶水提及醇提部位能明显减轻四氧嘧啶造模引起的小鼠高血糖,为桑叶降血糖作用的有效提取物;水提及醇提部位对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌有一定的抑制作用;水提醇沉部位对大肠杆菌有一定的抑制作用。

表 5 桑叶有效提取物对四氧嘧啶性高血糖小鼠血糖的影响 ($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Influence of the effective extracts of the big mice swelling feet caused by carrageenan

组别 Groups	动物数 No. of animal	剂量(g/kg) Dosage	药前血糖值(mmol/L) Blood Glucose before medicine	药后血糖值(mol/L) Blood Glucose after medicine
空白对照组 Blank Control	12	—	3.37±1.65**	3.01±2.26**
模型对照组 SHR-C	12	—	23.40±6.75	13.97±7.71
阳性对照组 SD Positive	12	0.75	23.65±5.62	0.91±1.09**
桑叶水提高剂量组 Water extracts high Do.	12	40	22.45±6.44	5.96±3.27**
桑叶水提中剂量组 Water extracts middle Do.	12	20	21.07±5.98	7.07±3.87*
桑叶水提低剂量组 Water extracts low Do.	12	10	22.31±7.02	7.62±5.41*
桑叶醇提高剂量组 Ethanol extracts high Do.	12	40	24.91±6.87	3.72±4.09**
桑叶醇提中剂量组 Ethanol extracts Middle Do.	12	20	22.08±7.29	6.34±5.63*
桑叶醇提低剂量组 Ethanol extracts low Do.	12	10	22.20±6.92	7.73±5.50*

表 6 桑叶各提取物对体外抑菌作用的影响 ($\bar{x}\pm s$)
Table 6 Influence of the folium mori extracts on
the outside-body antibacterial ability

组别 Groups	金黄色葡萄球菌 MIC (mg/mL)	大肠杆菌 MIC (mg/mL)	乙型溶血性链球菌 MIC(mg/mL)
	SA MIC	Esche- richia MIC	Beta Hemoly- tic Strepto- coccus MIC
桑叶水提组 Water extracts	6.25	6.25	大于 50
桑叶醇提组 Ethanol extracts	12.5	6.25	大于 50
桑叶水提醇沉组 Water ex- tracted - alcohol precipitated extracts	大于 50	50	大于 50

其上述作用机制有待进一步研究。

参考文献:

三ツ矢正安. 2002. 桑叶的安全性实验[J]. 国外医学·中医中药分册, 24(5):294
方晓,李向荣,陈伟平,等. 1999. 桑叶浸出液对糖尿病模型大鼠降血糖作用初步观察[J]. 浙江医学, 21(4):218
王谦. 1997. 桑叶的生药学研究:桑叶的糖苷[J]. 国外医学·中医中药分册, 19(6):50
江苏新医学院. 1997. 中药大辞典(下册)[M]. 上海:上海人民出版社, 1 963
李有业,卜颖,耿风琴. 2000. 桑叶制品在日本的研究和利用(下)[J]. 蚕桑茶叶通讯, (1):33
花蕾,张文清,赵显峰. 2007. 桑叶水提浸膏的抑菌作用研究[J]. 上海:上海生物医学工程, 28(1):16

金丰秋,金其荣. 2000. 新型功能性饮品—桑茶[J]. 食品科学, 21(1):46
陈福君. 1995. 桑的药理研究(II):桑叶、桑枝、桑白皮抗炎药理作用的初步比较研究[J]. 沈阳药科大学学报, 12(3):222
陈摇君,卢军,张永煜. 1996. 桑的药理研究(I):桑叶降血糖有效组分对糖尿病动物糖代谢的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 13(1):24
彭延古,葛金文,付灿云,等. 2002. 桑叶提取液对凝血机制的影响[J]. 湖南中医学院学报, 22(4):21—23
徐爱良,熊湘平,等. 2005. 桑叶的现代研究进展[J]. 湖南中医学院学报, 25(2):60—62
唐法娣. 2000. 桑叶延年益寿的药理研究[J]. 中草药, 31(9): 685—688
Asano N, Tomioka E, Kizu H, et al. 1994. Sugars with nitrogen in the ring isolated from the leaves of *Morus bombycis*[J]. *Carbohydr Res*, 253:235—245
Budhan S, Pukazhenth, Nagaraja Muniappa, et al. 1993. Role of sulfhydryl groups in the function of glucosidase from mammary gland [J]. *J Biol Chem*, 263(9):6 445—6 452
Doi K. 2002. Mulberry leaf extract inhibits the oxidative modification of rabbit and human low-density lipoprotein[J]. *Chemical Pharm Bull(Tokyo)* 48(9):1 066—1 071
Emmanuel Fenouillet, Marie-Jenne Papandreou, Ian M Jonest 1997. Recombinant HIV envelope expressed in ana-glucosidase 1-deficient CHO cell line and its parental cell line in the presence of 1-deoxynojirimycin is functional[J]. *Virology*, 231:89—95
Kim SY. 2000. Two flavonoids from leaves of *morus alba* induce differentiation of the human promyelocytic Leukemia(HL 60) cell line[J]. *Biol Pharm Bull*, 23(4):451