

复方蜥蜴散不同微粒组合剂对胃癌前病变模型大鼠 Bcl-2 和 Survivin 表达的影响

李美丽¹, 朱西杰^{1,2*}, 李卫强^{1,2}, 魏雪红³, 蔡根深¹, 王廷丽¹, 王儒¹

(1. 宁夏医科大学, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学附属回医中医院, 银川 750004;
3. 宁夏医科大学附属总医院, 银川 750004)

[摘要] 目的: 探讨复方蜥蜴散不同微粒组合剂(简称 XY)创新模式(独特配方、不同微粒、糊剂给药)抗癌、阻癌及抑癌
的分子生物学机制。方法: 将 120 只 SPF 级 SD 大鼠随机抽取 20 只作为空白对照组, 其余 100 只采用 $0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的甲基硝
基亚硝基胍(MNNG)溶液按 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃等综合因素造模 8 周, 成功制备胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer,
PLGC)大鼠模型后随机分为模型对照组、复方蜥蜴散 80 目组、100 目组、80 目 100 目等量混合组(XY⁸⁰组、XY¹⁰⁰组、XY⁸⁰⁺¹⁰⁰组
均为 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、维酶素组($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)共 5 组, 每组 13 只, 均作相应处理后应用免疫组化法检测其对 B 淋巴细胞
瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leuke-2 基因, Bcl-2)和生存素(survivin)表达的影响。结果: 各组大鼠胃黏膜组织 Bcl-2 和
survivin 的平均吸光度(A): 空白对照组($19.06 \pm 2.32/21.46 \pm 2.69$)、模型对照组($30.20 \pm 4.83/29.29 \pm 3.51$)、XY⁸⁰组
($22.14 \pm 3.57/24.18 \pm 2.82$)、XY¹⁰⁰组($21.98 \pm 3.06/24.05 \pm 2.80$)、XY⁸⁰⁺¹⁰⁰组($19.15 \pm 2.67/21.63 \pm 2.61$)、维酶素组
($24.80 \pm 2.89/26.59 \pm 3.36$), 经统计学分析, 模型对照组与空白对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 各治疗组与模型
对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), XY 各治疗组与维酶素组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 尤以 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰组 A
最低, XY⁸⁰组、XY¹⁰⁰组与 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 经 Pearson 相关分析, survivin 与 Bcl-2 表达呈正相关
($P < 0.05$), 相关系数(r) = 0.935。结论: Bcl-2 和 survivin 在 PLGC 过程中具有协同作用; 复方蜥蜴散不同微粒组合剂创新模
式不仅配方独特, 而且采用 80 目和 100 目等量混合和糊剂给药方式可进一步下调调亡抑制基因 Bcl-2 和 Survivin 的表达, 从
而实现有效干预 PLGC 和延缓癌变进程的作用。

[关键词] 复方蜥蜴散; 胃癌前病变; B 淋巴细胞瘤/白血病-2; 生存素; 甲基硝基亚硝基胍

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0150-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014150150

Effects of Fufang Xiyi Powder Different Particles Combination Agent on Expression of Bcl-2 and Survivin in PLGC Model Rats

LI Mei-li¹, ZHU Xi-jie^{1,2*}, LI Wei-qiang^{1,2}, WEI Xue-hong³,

CAI Gen-shen¹, WANG Yan-li¹, WANG Ru¹

(1. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China;

2. Affiliated Hui Medicine & Chinese Medicine Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China;

3. General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

[Abstract] **Objective:** The study was designed to explore the molecular biological mechanism of the innovation
model (unique formula, different particles, paste medication way) that Fufang Xiyi powder different particles combination
agent (XY). **Method:** Twenty rats were as control group, the other rats were given $0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-
nitrosoguanidine (MNNG) to induce precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) model, the modeling rats
were randomly divided into 5 groups: model control group, 80 mesh group, 100 mesh group, 80 mesh and 100
mesh mixing equal treatment group, Vitacoenzyme treatment group, 13 rats each group. Munohisto chemical

[收稿日期] 20140120(016)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30020404)

[第一作者] 李美丽, 硕士在读, 从事消化系统疾病研究, Tel: 18161578117, E-mail: 870735294@qq.com

[通讯作者] * 朱西杰, 教授, 主任医师, 从事消化系统疾病研究, Tel: 13007992491, E-mail: zhuxijie2010@163.com

method was used to detect the B-cell lymphoma/leuke-2 (Bcl-2) and survivin protein expression of gastric tissue. **Result:** The average optical density (A) value of Bcl-2 and Survivin in gastric tissue in each group rats was: normal control group ($19.06 \pm 2.32/21.46 \pm 2.69$), model control group ($30.20 \pm 4.83/29.29 \pm 3.51$), 80 mesh group ($22.14 \pm 3.57/24.18 \pm 2.82$), 100 mesh group ($21.98 \pm 3.06/24.05 \pm 2.80$), 80 mesh and 100 mesh mixing equal treatment group ($19.15 \pm 2.67/21.63 \pm 2.61$), Vitacoenzyme treatment group ($24.80 \pm 2.89/26.59 \pm 3.36$) model control group compared with normal control group was notable differences between them ($P < 0.05$). Each treatment group compared with model control group showed notable differences ($P < 0.05$), each treatment group of Fufang Xiyi powder compared with Vitacoenzyme treatment group was significantly lower ($P < 0.05$), the A values of 80 mesh and 100 mesh mixing equal treatment group was the lowest, and that was significantly lower than 80 mesh group and 100 mesh group ($P < 0.05$). The expression of survivin protein was positively correlated with that of Bcl-2 protein ($r = 0.935$, $P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of Bcl-2 and Survivin proteins found in this study indicates a synergistic effect among PLGC. The innovation model of Fufang Xiyi powder different particles combination agent may further down-regulate antiapoptosis gene Bcl-2 and survivin to achieve effective intervention of PLGC and delay the process of carcinogenesis.

[**Key words**] Fufang Xiyi powder; precancerous lesions of gastric cancer; B-cell lymphoma/leuke-2; survivin; *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine

正常胃黏膜向胃癌的转化往往经历一个相当长的演变阶段即胃癌前病变(PLGC)阶段^[1], PLGC 的发生是一个多因素、多阶段、多基因变异累计的复杂过程^[2], 笔者就靶向 B 淋巴细胞瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leuke-2 基因, Bcl-2) 和生存素(survivin) 的阻断性抗肿瘤疗法这一研究热点^[3-4], 在既往临床观察和实验研究的基础上, 通过建立甲基硝基亚硝基胍(MNNG) 诱发的 PLGC 大鼠模型, 研究宁夏密点麻蜥组成的复方蜥蜴散不同微粒组合剂(XY) 对凋亡抑制基因 Bcl-2 和 survivin 的调控功能及蛋白之间的相互关系, 旨在进一步探讨该制剂创新模式(独特配方、不同微粒、糊剂给药) 抗癌、阻癌及抑癌分子生物学机制, 为宁夏本土地道药材密点麻蜥的开发应用提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 SD 大鼠 120 只, 雄性, 4~6 周龄, 体重(160 ± 20) g, 由宁夏医科大学实验动物中心提供, 许可证号 SCXK(宁)2011-0001。

1.2 药品、试剂及仪器 复方蜥蜴散不同微粒组合剂: 将宁夏密点麻蜥、半枝莲、三七、鹿角霜、延胡索、海螵蛸、生牡蛎粉碎, 按照 1:3:1:1:1:3:2 的质量比混合后, 分 80 目、100 目、80 目和 100 目按 1:1 比例混匀共 3 种配制, 用双蒸水配成 $0.15 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 糊剂混悬液, 由宁夏医科大学中医消化病研究所提供, 维酶素(新乡恒久远药业有限公司, 批号 20120208, 按照 $0.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 配制), MNNG(东京化成工业株式会社, 批号 A45400A, 按 $0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 配制), 0.9% 氯

化钠溶液(吉林省都邦药业股份有限公司, 批号 1208260408), 上述药品均 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。兔抗大鼠多克隆抗体 Bcl-2(批号 B7801)、兔抗大鼠多克隆抗体 Survivin(美国 Immunoway 生物技术公司, 批号 B7601), PV-6001 通用型二步法免疫组化检测试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司, 批号 K133319E)。LEICA2135 型石蜡切片机(上海, 莱卡公司), YABO200 型漂烘片机(常州市雅博电子设备有限公司), BH2-RFCA 型图像采集系统显微镜(日本, Olympus 公司, 由宁夏医科大学附属总医院病理科提供)。

2 方法

2.1 造模、分组及给药方法 造模参照参考文献[5-6]使用的综合造模法并加以改进, 随机抽取 20 只作为正常对照组(空白组), 不做任何处理, 其余 100 只给予 MNNG 溶液 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ig, 辅助采取 2 日饱食、1 日饥饿, 并每周夹尾 1 次, 持续 10 min。造模 8 周后, 随机抽取 1 只正常对照组大鼠和 5 只造模大鼠, 杀检证明符合 PLGC 病理诊断, 造模过程中死亡 27 只, 然后随机抽取 65 只分为模型对照组(模型组)、复方蜥蜴散 80 目治疗组、复方蜥蜴散 100 目治疗组、复方蜥蜴散 80 目 100 目等量混合治疗组(XY⁸⁰组、XY¹⁰⁰组、XY⁸⁰⁺¹⁰⁰组)、维酶素治疗组(维酶素组), 编为 B-F 组, 每组各 13 只, 空白组随机抽取 13 只, 编为 A 组, 继续不做任何处理, B 组 ig 给予 0.9% 氯化钠溶液 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 复方蜥蜴散 80 目、100 目、80+100 目 3 组分别 ig 给予 XY⁸⁰,

XY¹⁰⁰, XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 糊剂混悬液 1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹ (相当于临床成分等效剂量); 维酶素组 ig 给予维酶素混悬液 0.3 g·kg⁻¹·d⁻¹, 均连续用药 12 周后处死。

2.2 观察指标及方法 观察各组大鼠一般情况; 给药第 12 周末, 将各组大鼠禁食禁水 24 h, 麻醉后依次从胃底、体、小弯、幽门、贲门处分别取材并固定, 石蜡包埋备用, 常规 HE 染色做病理组织学检验, 邻近切片做免疫组化染色, 采用 Image-ProPlus 6.0 图像分析系统, 测定阳性区域图像平均吸光度(A)。Bcl-2 抗体使用时稀释比例为 1:150, survivin 抗体稀释比例为 1:200。

2.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件对所得数据进行检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用完全随机设计资料的单因素方差分析; survivin 与 Bcl-2 的相关性研究采用 Pearson 相关分析, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况 造模成功率 73%, 模型组死亡 4 只, 维酶素组和 XY⁸⁰ 组各死亡 1 只。空白组活动灵敏, 进食进水量良好, 大便呈颗粒状; 模型组活动少而迟钝, 进食进水量减少, 软便, 时不成形; 各治疗组上述表现均不同程度好转, 以 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 组为最佳, 提示 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 对 PLGC 模型大鼠整体修复作用最强。见表 1。

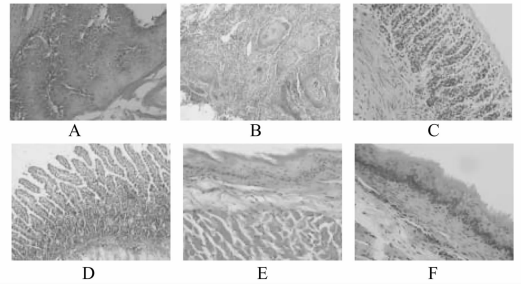
表 1 治疗前后各组大鼠体重变化比较($\bar{x} \pm s$) g

| 组别 | 剂量 /g·kg ⁻¹ | 平均体重 | | |
|----------------------|---------------------------|----------------|----|--------------------------------|
| | | 给药前(n=13) | n | 给药后 |
| 空白 | - | 565.54 ± 51.70 | 13 | 638.15 ± 42.68 |
| 模型 | - | 456.23 ± 35.12 | 9 | 537.22 ± 22.92 |
| XY ⁸⁰ | 1.5 | 456.54 ± 41.32 | 12 | 587.08 ± 30.10 ^{1,3)} |
| XY ¹⁰⁰ | 1.5 | 455.08 ± 38.56 | 13 | 587.54 ± 29.63 ^{1,3)} |
| XY ⁸⁰⁺¹⁰⁰ | 1.5 | 457.54 ± 43.03 | 13 | 620.15 ± 43.44 ^{1,2)} |
| 维酶素 | 0.3 | 453.31 ± 34.07 | 12 | 577.17 ± 46.24 ¹⁾ |

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$; 与维酶素组比较²⁾ $P < 0.05$; 与 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 病理组织学观察 空白组胃黏膜结构正常; 模型组胃黏膜见不同程度萎缩; 各治疗组病理结果均有不同程度改善, 以 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 组为最佳, 说明 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 改善大鼠胃黏膜肠化、异型增生效果最明显。见图 1。

3.3 免疫组化 Bcl-2 和 survivin 镜下均为细胞核或(和)细胞浆染色, 显棕黄色, 空白组可见少量表达, 模型组可见大量表达, 各治疗组表达均有不同程度降低, 以 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 组为最佳(图 2)。Bcl-2 和 survivin 统计学处理结果均显示, 模型组与空白组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 各治疗组与模型组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), XY 各治疗组与维酶素组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 说明 XY 配方独特, 对 PLGC 治疗优于维酶



A. 空白组; B. 模型组; C. XY⁸⁰ 组 1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹; D. XY¹⁰⁰ 组 1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹; E. XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 组 1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹; F. 维酶素组 0.3 g·kg⁻¹·d⁻¹ (图 2 同)

图 1 各组大鼠胃黏膜组织病理形态学改变(HE, ×100)

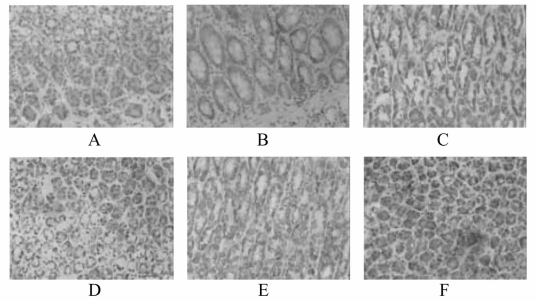


图 2 各组大鼠胃黏膜组织 Bcl-2 蛋白表达 (免疫组化染色 SP 法, ×200)

素, 尤以 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 组 A 最低, 说明 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 组治疗作用最强; XY⁸⁰ 组、XY¹⁰⁰ 组与 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 说明 XY 创新模式通过改变药物的颗粒大小和制剂方法可进一步有效干预 PLGC 和延缓癌变进程, 以 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 为优。见表 2。

表 2 各组大鼠 Bcl-2, survivin 蛋白表达的
平均吸光度比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 剂量 /g·kg ⁻¹ | n | A × 10 ⁻² | |
|----------------------|---------------------------|----|--------------------------------|--------------------------------|
| | | | Bcl-2 | Survivin |
| 空白 | - | 13 | 19.06 ± 2.32 | 21.46 ± 2.69 |
| 模型 | - | 9 | 30.20 ± 4.83 ¹⁾ | 29.29 ± 3.51 ¹⁾ |
| XY ⁸⁰ | 1.5 | 12 | 22.14 ± 3.57 ^{2,3,4)} | 24.18 ± 2.82 ^{2,3,4)} |
| XY ¹⁰⁰ | 1.5 | 13 | 21.98 ± 3.06 ^{2,3,4)} | 24.05 ± 2.80 ^{2,3,4)} |
| XY ⁸⁰⁺¹⁰⁰ | 1.5 | 13 | 19.15 ± 2.67 ^{2,3)} | 21.63 ± 2.61 ^{2,3)} |
| 维酶素 | 0.3 | 12 | 24.80 ± 2.89 ²⁾ | 26.59 ± 3.36 ²⁾ |

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$; 与维酶素组比较³⁾ $P < 0.05$; 与 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰ 组比较⁴⁾ $P < 0.05$ 。

3.4 相关分析 Survivin 与 Bcl-2 表达呈正相关($P < 0.05$), Pearson 相关系数(r) = 0.935, 说明 Survivin 和 Bcl-2 在 PLGC 过程中具有协同作用。

4 讨论

慢性萎缩性胃炎(CAG)伴不完全型肠化和(或)中、重度异型增生是真正的胃癌前病变, 目前现代医学对此尚缺乏公认的、十分有效的药物^[7], 身处内陆地区胃癌高发区宁夏^[8], 由朱西杰教授率

领的团队从 1996 年就开始应用宁夏密点麻蜥组成复方蜥蜴散不同微粒组合剂治疗胃癌前病变,导师认为本病多因脾胃虚弱,浊毒瘀阻胃络所致,治以一通腑泻浊、二制酸止痛、三理气和胃、四燥湿健脾、五杀虫解毒生肌,五法合用,并通过几百味中药的临床筛选,研制出由宁夏密点麻蜥、半枝莲、三七、鹿角霜、延胡索、海螵蛸、生牡蛎等组成复方,目前笔者已在 XY 对 CAG 的临床观察和实验研究方面取得可喜成果^[9],但对 XY 治疗 PLGC 的实验研究尚留空白,所以本研究在现代医学对胃癌信号传导途径研究背景下重点分析 PLGC 疾病特点,以促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖为治疗最终目标,以靶向 Bcl-2 和 survivin 的协同效应为评价阻癌药物指标,采用 XY⁸⁰⁺¹⁰⁰等量混合和糊剂给药方式,不仅配方独特,具有益气养血、泻浊解毒之功效,而且进一步提高了药物生物利用度,顺利实现了药剂从丸散汤膏到糊剂的完美转身,更好的发挥了传统中医药低毒、高效^[13]、简易、便捷、价廉的特色优势。

Bcl-2 和 survivin 是细胞凋亡调控中较为重要的基因,其表达水平均可作为胃癌早期诊断、恶性程度及预后不良的可靠指标,Bcl-2 本身无增殖作用,但它可以在无生长因子或神经营养因子存在时通过抑制细胞凋亡导致细胞恶变和肿瘤形成^[14];survivin 具有明显的抑制凋亡、调节细胞有丝分裂和促进血管生成的作用,可能参与并调节了肿瘤血管的形成,对肿瘤细胞的浸润、迁移起重要作用^[15],所以复方中运用宁夏密点麻蜥为君药,具有抗癌、修复、活血化瘀、免疫抑制、解毒、镇定、促进骨折愈合的作用,能增强免疫力,修复和再生受损组织^[16];半枝莲为臣药,能有效抑制上皮细胞异型增生,减弱血小板凝集,减少肿瘤转移和复发^[17];三七、海螵蛸、延胡索、鹿角霜共为佐药,三七能够直接阻断和抑制肿瘤生长,且具有逆转耐药、抗转移作用^[18];海螵蛸能保护胃黏膜细胞完整性和减少炎症细胞浸润^[19];延胡索能缓解失眠、焦虑等精神症状^[20];鹿角霜能增强免疫力,久病入络用之,可从内达外,则邪无所滞^[21];生牡蛎为使药,能抗氧化并抑制肿瘤生长,而对正常细胞无杀伤作用^[22],本实验研究结果表明以上诸药合用,并采用 80 目和 100 目等量混合和糊剂给药方式可进一步下调凋亡抑制基因 Bcl-2 和 survivin 的表达,从而实现有效干预 PLGC 和延缓癌变进程的作用,这一结果与前期研究结果一致,提示 XY 在阻癌抑癌过程中具有多靶点的作用,鉴于此,XY 一方面可以通过对凋亡调控基因的调节从而促进凋亡,

延迟或阻断 PLGC 的演变,另一方面可通过通腑泻浊等五法共奏抑制肿瘤发生发展之效。所以 XY 无论是在现代医学理论上,还是在中药配伍上,都能较好地解释其抗癌、阻癌及抑癌的作用。

[参考文献]

- [1] 陈灏珠.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:1880.
- [2] 韩竞春,黄磊,张开立,等.NF- κ B 和 Stat3 信号途径在胃癌组织和细胞系中的活化[J].临床军医杂志,2008,36(2):166.
- [3] 郑燕芬.芪蓝颗粒干预大鼠舌黏膜癌变模型中的 Survivin、Bcl-2 及 p53 的表达和相关性研究[D].福州:福建医科大学,2009.
- [4] 蒋伟忠.Survivin 在胃癌组织中的表达和意义及其与 p53、Bcl-2 及 Bax 蛋白表达的相关性研究[D].福州:福建医科大学,2004.
- [5] 朱萱萱,沈洪,张忠华,等.益气和胃胶囊对 MNNG 致胃癌前病变大鼠的实验研究[J].中医药刊,2005(12):2194.
- [6] 周本杰,陈蔚文,王建华,等.硝酸结合 MNNG 攻击大鼠胃癌模型与评价[J].中国药理学通报,2001,7(1):119.
- [7] 袁红霞,孟静岩,闰小雪,等.胃癌前病变与幽门螺杆菌感染的关系及临床观察[J].中国中西医结合脾胃杂志,1996,4(1):16.
- [8] 林三仁,钱家鸣,周丽雅,等.消化内科学高级教程[M].北京:人民军医出版社,2009:188.
- [9] 朱微微,朱西杰,吴璟,等.复方蜥蜴散对慢性萎缩性胃炎模型大鼠血清 NO 及 iNOS 水平影响的实验研究[J].辽宁中医杂志,2009(12):2181.
- [10] Lauwers G Y, Scott G B, Karpeh M S. Immunohistochemical evaluation of bcl-2 protein expression in gastric adenocarcinomas[J]. Cancer,1995,75:2209.
- [11] Suzuki A, Ito T, Kawano H, et al. Survivin initiates ptpocapase3/P21 complex formation as result of interaction with CDK4 to resist Fas-mediated cell death[J]. Oncogene,2000,19(10):1346.
- [12] 朱西杰,杨利侠,梁岩.蜥蜴临证辨析[J].山西中医,2002(4):46.
- [13] 史纯纯.化浊解毒和胃方对胃癌前病变大鼠胃黏膜 PCNA 及 PTEN 表达影响的实验研究[D].石家庄:河北医科大学,2010.
- [14] 郭一峰,周文丽,张建鹏,等.海螵蛸多糖对小鼠胃黏膜保护作用的研究[J].第二军医大学学报,2008,25(11):1328.
- [15] 汪硕.元胡止痛颗粒剂治疗癌痛观察[J].江西中医药,1995(S2):28.
- [16] 邵冬珊.胃痛日久用鹿角霜[J].中医杂志,2003,44(5):331.
- [17] 刘倩.近江牡蛎糖胺聚糖免疫调节作用及体外抗肿瘤活性的研究[D].广州:广东海洋大学,2012.

[责任编辑 聂淑琴]