

人参皂苷 Rb₁ 配伍乌头碱对新生大鼠心肌细胞 ATP 酶及相关离子的影响

张雪¹, 赵炳祥², 董艳红¹, 代良萍¹, 胡婷婷¹, 谢晓芳¹, 彭成^{1*}

(1. 成都中医药大学药学院 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137; 2. 华润三九(雅安)药业有限公司, 四川雅安 625000)

[摘要] 目的:探讨人参皂苷 Rb₁ 配伍乌头碱对心肌细胞三磷酸腺苷(ATP)酶及相关离子的影响。方法:采用胰蛋白酶消化和差速贴壁法培养大鼠乳鼠心肌细胞,分为正常组、乌头碱组、人参皂苷 Rb₁ 组、乌头碱配伍人参皂苷 Rb₁ (1:1, 1:2, 2:1) 组,给药作用 1 h,检测各组心肌细胞的细胞活力和心肌细胞体内离子浓度和 ATP 酶活力。结果:0.2% 乌头碱能降低心肌细胞活力,降低心肌细胞内 Mg²⁺ 和 K⁺ 浓度,升高 Ca²⁺ 和 Na⁺ 的浓度,降低 Ca²⁺-ATP 酶, Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活力;人参皂苷 Rb₁ 配伍乌头碱后能提高心肌细胞内 Mg²⁺ 和 K⁺ 浓度,降低心肌细胞内 Ca²⁺ 和 Na⁺ 浓度,提高 Ca²⁺-ATP 酶, Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活力。结论:人参皂苷 Rb₁ 可减弱乌头碱致心肌细胞毒性,机制可能与调节心肌细胞膜 ATP 酶活性及细胞内相关离子的浓度有关。

[关键词] 人参皂苷 Rb₁; 乌头碱; 心肌细胞; 三磷酸腺苷酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0112-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016070112

Effects of Compatibility of Ginsenosides Rb₁ and Aconitine on ATP Enzyme and Related Ion of Myocardial Cells in Newborn Rats

ZHANG Xue¹, ZHAO Bing-xiang², DONG Yan-hong¹, DAI Liang-ping¹,
HU Ting-ting¹, XIE Xiao-fang¹, PENG Cheng^{1*}

(1. State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;
2. Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co. Ltd., Ya'an 625000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of compatibility of aconitine and ginsenosides Rb₁ on ATP enzyme and related ion of myocardial cells. **Method:** Tryptic digestion and differential adherence method were used to culture myocardial cells in new born rats, and then these rats were divided into normal group, aconitine group, ginsenosides Rb₁ group, and aconitine and ginsenosides Rb₁ compatibility (1:1, 1:2, 2:1) groups. After treatment for one hour, the activity of myocardial cells, ion concentration and ATP enzyme activity in myocardial cells were detected in various groups. **Result:** The 0.2% aconitine could reduce myocardial cells activity, reduce myocardial intracellular Mg²⁺ and K⁺ concentration, increase concentration of Ca²⁺ and Na⁺, and reduce Ca²⁺-ATPase, Na⁺-K⁺ ATPase and Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase activities; compatibility of aconitine and ginsenosides Rb₁ could increase myocardial intracellular Mg²⁺ and K⁺ concentration, reduce myocardial intracellular Ca²⁺ and Na⁺

[收稿日期] 20150916(019)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09201018);四川省科技厅项目(2013JY2010,2013SZ0114)

[第一作者] 张雪, 硕士, 从事中药药理与毒理研究, Tel:15928055651, E-mail:yingshanyu@163.com

[通讯作者] * 彭成, 博士生导师, 研究员, 从事中药药理与毒理研究, Tel:13708237099, E-mail:pengchengchengdu@126.com

concentration, and improve Ca^{2+} -ATPase, Na^{+} - K^{+} -ATPase and Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase activities. **Conclusion:** Ginsenosides Rb_1 can reduce the aconitine toxicity on cardiomyocytes, and mechanism may be associated with regulating ATPase activity of myocardial cell membrane and related ion concentration in cells.

[**Key words**] ginsenosides Rb_1 ; aconitine; myocardial cells; ATPase

《本草新编》曰：“人参宜同诸药共用，始易成功。……如清阴寒也，必加附子，干姜。”对于人参和附子的配伍历代医家有不同的阐述。徐丹等^[1]认为附子大毒，人参制约，彼此相畏为用，减毒减害；另外人参回阳气于垂绝，附子更可补气行十二经，二者相使回阳固脱之效显著。人参和附子的配伍相畏相使，减毒增效。成分配伍是在饮片配伍、组分配伍研究的基础上，进一步揭示各组分中化学成分之间配伍的配比关系，以期清晰地说明其与组分配伍的内在本质联系^[2]。人参皂苷 Rb_1 是人参的主要化学成分之一，研究表明人参皂苷 Rb_1 通过葡萄糖转运载体-4 的表达和移位实现其提高缺氧心肌细胞的耐缺氧能力^[3]；人参皂苷 Rb_1 也能够减弱野百合碱引起的心肌肥大^[4]。此外解慧梅等^[5]发现微血管内皮细胞在人参皂苷 Rb_1 和黄芪多糖的作用下，细胞分泌 NO，白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 均增多。乌头碱是乌头类中药的主要药效及毒性成分之一，为二萜类双酯型生物碱。现代药理研究表明乌头碱在合适的剂量下具有抗炎、麻醉止痛、调节免疫、抗肿瘤等作用^[6]。乌头碱毒性剧烈，人口服 0.2 mg 即可中毒，3 ~ 5 mg 即可致死^[7]；其主要毒性为心脏毒性和神经毒性^[8]。此外乌头碱对雌性大鼠卵巢黄体细胞有毒性作用，主要表现为抑制黄体细胞的增殖及抑制激素的分泌^[9]。本课题组对乌头碱前期研究确定其作用心肌细胞 30 min 的最小毒性浓度为 0.2%^[10]。据此本实验以乌头碱和人参皂苷 Rb_1 从离子和三磷酸腺苷(ATP)酶方面探究二者配伍的减毒机制，为人参与附子配伍的科学性提供依据。

1 材料

1.1 药物 乌头碱购自成都曼斯特生物技术有限公司，批号 MUST-14072802，20 mg/瓶，含量为 98%，以适量 0.5 mol·L⁻¹ HCl 溶解，再以 0.5 mol·L⁻¹ 的 NaOH 调整 pH 至 6.8 ~ 7.0，无血清培养基稀释。人参皂苷 Rb_1 购自成都曼斯特生物技术有限公司，批号 MUST-12102301，20 mg/瓶，含量为 98%，以无血清培养基溶解配制。

1.2 动物 出生 2 ~ 3 d 的 SD 大鼠，SPF 级，由成都中医药大学实验动物研究中心提供，合格证号

SCXK(川)2008-0011。

1.3 试剂 DMEM 高糖培养基(赛默飞世尔生物化学制品有限公司，批号 NZM1303)；类标准胎牛血清(中美合资兰州民海生物工程有限公司，批号 141103)；使用前以 56 °C 水浴灭活 30 min；胰蛋白酶(Gibco 公司，批号 27351-018)以新鲜配制的磷酸盐缓冲液(PBS)溶解配制，浓度为 0.1%，0.22 μm 滤器过滤，-20 °C 保存备用；二甲亚砜(DMSO，成都科龙化工试剂厂，批号 20120926)；超微量 ATP 酶(Ca^{2+} - Mg^{2+})，超微量 ATP 酶(Na^{+} - K^{+})，超微量 ATP 酶(Ca^{2+})测试盒，K, Na, Mg, Ca 试剂盒(南京建成生物工程研究所，批号分别为 20150317, 20150317, 20150317, 20140321, 20140321, 20140321)。

1.4 仪器 MCO-1SACCO 型孵箱(日本三洋电气有限公司)，LDZ4-1.8 型低速自动平衡离心机(北京雷勃尔)，酶标定量分析仪(美国 Thermo 公司)，MxLL-Q 型纯水仪(美国 Millipore 公司)，SW-CJ-2F 型双人双面净化工作台(苏州净化设备有限公司)，CK40-F200 型倒置显微镜(日本奥林巴斯公司)，SHHW21-600 型电热恒温水箱(天津市泰斯特仪器有限公司)。

2 方法

2.1 新生大鼠心肌细胞原代培养 打开大鼠胸腔暴露心脏，并立刻取出心脏，置于含 PBS 的培养皿中，去除血液后打开心包膜，剪取心尖部分放入玻璃小瓶中，PBS 清洗，剪碎，加入适量 0.1% 胰蛋白酶，消化 6 次，时间分别为 5, 8, 8, 6, 6, 3 min。第 1 次弃掉消化液，之后每次收集消化液，终止消化，用 200 目细胞筛网过滤，滤液 1 500 r·min⁻¹ 离心 6 min，弃上清液，重悬细胞，置于 37 °C 5% CO₂ 孵育，采用差速贴壁法纯化细胞。1.5 h 后取出细胞悬液，用含 15% 胎牛血清的 DMEM 培养基稀释细胞并测浓度。

2.2 心肌细胞活力测定 根据课题组前期研究确定乌头碱的毒性质量分数为 0.2%^[10]。参照参附汤中附子和人参的配伍比例，选取乌头碱-人参皂苷 Rb_1 (1:1, 1:2, 2:1)，人参皂苷 Rb_1 (1×10^{-6} mol·L⁻¹)。取心肌细胞接种于 96 孔板，培养至第 5 天，以 6 个孔为 1 组，正常组每孔加入无血清培养基 40

μL ,其余组分别加入乌头碱(0.2%),人参皂苷 Rb_1 ($1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$),乌头碱-人参皂苷 Rb_1 (1:1, 1:2, 2:1),每孔总体积均为 $40 \mu\text{L}$,孵育 1 h 后,去掉药液,每孔加入血清浓度低于 10% 的培养基 $200 \mu\text{L}$ 和噻唑蓝(MTT, $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)溶液 $20 \mu\text{L}$,继续孵育 4 h,去除液体,加入 DMSO $150 \mu\text{L}$,振荡溶解,测定 570 nm 吸光度 A 。

2.3 离子和酶测定 取心肌细胞接种在 24 孔板中,培养至第 5 天,弃上清液,6 个孔为 1 组,分别设正常组,乌头碱组,人参皂苷 Rb_1 ($1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 组,乌头碱-人参皂苷 Rb_1 (1:1, 1:2, 2:1) 组,每孔加入相应药物 $200 \mu\text{L}$,培养作用 1 h,去除药液,每孔加胰酶 $100 \mu\text{L}$,终止消化,收集细胞, $3\ 500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,弃上清液,加入适量去离子水, $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存备用。后超声破碎收集的细胞,按照试剂盒说明书测相应的离子、酶、蛋白。

2.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计处理,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以单因素方差分析进行多组间差异的比较, $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

3 结果

3.1 人参皂苷 Rb_1 -乌头碱配伍对心肌细胞搏动及活力的影响 与正常组比较,乌头碱组细胞活力明显降低($P < 0.01$);与乌头碱组相比,乌头碱-人参皂苷 Rb_1 配伍组都能显著增强心肌细胞活力($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 人参皂苷 Rb_1 配伍乌头碱对大鼠心肌细胞活力的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 1 Effects of compatibility of ginsenosides Rb_1 and aconitine on activity of rat myocardial cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	乌头碱	人参皂苷 Rb_1	A
	/%	/ $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	
正常	-	-	0.906 ± 0.060
乌头碱	0.2	-	$0.691 \pm 0.053^{2)}$
人参皂苷 Rb_1	-	1×10^{-6}	$0.905 \pm 0.024^{4)}$
乌头碱-人参皂苷 Rb_1 (1:1)	0.2	1×10^{-6}	$0.849 \pm 0.071^{4)}$
乌头碱-人参皂苷 Rb_1 (1:2)	0.2	2×10^{-6}	$0.850 \pm 0.038^{4)}$
乌头碱-人参皂苷 Rb_1 (2:1)	0.4	1×10^{-6}	$0.854 \pm 0.030^{4)}$

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与乌头碱组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2,3 同)。

3.2 乌头碱-人参皂苷 Rb_1 配伍对心肌细胞内离子浓度的影响 0.2% 的乌头碱给予心肌细胞后可明显降低心肌细胞内 Mg^{2+} , K^+ 浓度,提高 Ca^{2+} , Na^+ 的浓度;人参皂苷 Rb_1 -乌头碱能减弱乌头碱对离子浓度的影响,其中对 Na^+ 浓度有显著降低作用($P < 0.01$)。见表 2。

3.3 乌头碱-人参皂苷 Rb_1 配伍对心肌细胞内各种酶的影响 乌头碱能显著降低 Ca^{2+} -ATP 酶活力($P < 0.01$),降低 Na^+ - K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶活力,乌头碱-人参皂苷 Rb_1 (1:2, 2:1) 能明显提高心肌细胞内 Ca^{2+} -ATP 酶活($P < 0.05$, $P < 0.01$),乌头碱-人参皂苷 Rb_1 (1:1) 能明显提高心肌细胞内 Na^+ - K^+ -ATP 酶活力($P < 0.05$)。见表 3。

4 讨论

细胞内外离子浓度的稳定和动态平衡,是维持细胞内外 pH 和渗透压正常的重要保证,也是细胞进行正常生理活动和能量代谢的基础^[11]。细胞质中 Ca^{2+} 浓度的变化是心肌收缩、舒张的决定因素。正常情况下, Ca^{2+} 通过肌质网释放和细胞外流入细胞内,引起心肌收缩; Ca^{2+} 通过肌质网, Na^+ - Ca^{2+} 交换体(NCX)和肌膜上 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶摄取,引起心肌舒张。因此,任何引起 Ca^{2+} 浓度波动的因素必然会引起心肌收缩、舒张的变化^[12]。而研究表明,心肌细胞中 Na^+ - K^+ -ATP 酶, Ca^{2+} -ATP 酶和 NCX 的含量和活性是维持细胞内 Ca^{2+} 浓度稳定的决定性因素^[13-14]。钠-钾泵简称钠泵,又称为 Na^+ - K^+ -依赖式 ATP 酶(Na^+ - K^+ -ATP 酶),钠泵蛋白质的启动和活动强度与细胞膜内出现较多的 Na^+ 和细胞膜外出现较多的 K^+ 有关。钠泵广泛存在于人体的各种细胞的细胞膜上,在机体的新陈代谢中利用能源物质所释放的能量,约有 20% ~ 30% 用于钠泵的运转^[15]。 Ca^{2+} -ATP 酶是心肌肌浆网的主要蛋白成分,是调节细胞内 Ca^{2+} 平衡的主要酶之一,可将胞浆内游离的 Ca^{2+} 主动转出细胞外或转入细胞内肌浆网 Ca^{2+} 贮库,防止细胞 Ca^{2+} 超载^[16]。 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶是将钙离子主动泵出细胞外的主要途径,心肌缺血引起细胞膜及细胞内亚细胞结构对 Ca^{2+} 运转失常,导致细胞浆游离 Ca^{2+} 浓度提高,其活力下降将导致细胞内高钙^[11]。本实验中,0.2% 的乌头碱作用于正常心肌细胞 1 h 后,心肌细胞搏动明显减弱或停止,心肌细胞内 Mg^{2+} , K^+ 浓度降低,而 Na^+ , Ca^{2+} 浓度增加,乌头碱使心肌细胞内 Ca^{2+} 超载,促进 Na^+ 内流,造成心肌细胞内离子失衡。同时 0.2% 的乌头碱作用于正常心肌细胞 1 h 后不同程度的降低了 Ca^{2+} -ATP 酶, Na^+ - K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶活力,尤其是显著降低 Ca^{2+} -ATP 酶活力,而人参皂苷 Rb_1 -乌头碱可以明显改善乌头碱导致的这种失衡状态,并提高 Ca^{2+} -ATP 酶, Na^+ - K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶活力,改善乌头碱造成 Ca^{2+} 超载现象,使细胞内外离子浓度达到

表 2 人参皂苷 Rb₁ 配伍乌头碱对原代培养大鼠心肌细胞各种离子的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Effects of compatibility of ginsenosides Rb₁ and aconitine on related ion of rat myocardial cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$) mol·L⁻¹

组别	乌头碱 /%	人参皂苷 Rb ₁ /mol·L ⁻¹	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Na ⁺	K ⁺
正常	-	-	0.974 ± 0.016	1.682 ± 0.013	11.198 ± 0.491	0.851 ± 0.032
乌头碱	0.2	-	0.937 ± 0.014	1.727 ± 0.023	23.639 ± 9.558 ²⁾	0.753 ± 0.060
人参皂苷 Rb ₁	-	1 × 10 ⁻⁶	0.997 ± 0.070 ³⁾	1.670 ± 0.010 ³⁾	11.936 ± 0.384 ⁴⁾	0.932 ± 0.155 ⁴⁾
乌头碱-人参皂苷 Rb ₁ (1:1)	0.2	1 × 10 ⁻⁶	0.944 ± 0.018	1.696 ± 0.026	13.299 ± 2.231 ⁴⁾	0.808 ± 0.015
乌头碱-人参皂苷 Rb ₁ (1:2)	0.2	2 × 10 ⁻⁶	0.946 ± 0.012	1.652 ± 0.058 ⁴⁾	15.405 ± 3.915 ³⁾	0.841 ± 0.018
乌头碱-人参皂苷 Rb ₁ (2:1)	0.4	1 × 10 ⁻⁶	0.984 ± 0.045	1.683 ± 0.025	13.948 ± 1.848 ⁴⁾	0.838 ± 0.028

表 3 人参皂苷 Rb₁ 配伍乌头碱对原代培养大鼠心肌细胞各种酶的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effects of compatibility of ginsenosides Rb₁ and aconitine on various enzymes of rat myocardial cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$) U·mg⁻¹

组别	乌头碱 /%	人参皂苷 Rb ₁ /mol·L ⁻¹	Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -ATPase	Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	Ca ²⁺ -ATPase
正常	-	-	10.936 ± 2.188	31.877 ± 3.728	12.951 ± 4.813
乌头碱	0.2	-	9.450 ± 2.238	24.777 ± 3.511	8.667 ± 0.913 ²⁾
人参皂苷 Rb ₁	-	1 × 10 ⁻⁶	16.175 ± 11.447	25.599 ± 5.296	10.091 ± 1.615
乌头碱-人参皂苷 Rb ₁ (1:1)	0.2	1 × 10 ⁻⁶	10.140 ± 1.621	29.121 ± 4.993 ³⁾	11.457 ± 2.054
乌头碱-人参皂苷 Rb ₁ (1:2)	0.2	2 × 10 ⁻⁶	12.944 ± 3.313	23.087 ± 7.544	11.749 ± 0.755 ³⁾
乌头碱-人参皂苷 Rb ₁ (2:1)	0.4	1 × 10 ⁻⁶	8.062 ± 3.748	24.453 ± 8.604	13.242 ± 3.033 ⁴⁾

平衡,恢复心肌细胞的自律性和收缩性,表现为心肌细胞搏动。表明 0.2% 的乌头碱对心肌细胞有毒性,造成细胞离子和酶的失衡,而人参皂苷 Rb₁ 配伍乌头碱后能减弱这种毒性。

[参考文献]

[1] 徐丹,范颖.参附汤方源考证及其配伍内涵探析[J].中华中医药学刊,2010,28(5):1062-1063.
 [2] 彭成.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,2012:25.
 [3] Kong H L, Wang J P, Li Z Q, et al. Anti-hypoxic effect of ginsenoside Rb₁ on neonatal rat cardiomyocytes is mediated through the specific activation of glucose transporter-4 *ex vivo* [J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30 (4):396-403.
 [4] Jiang Q S, Huang X N, Dai Z K, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rb₁ on cardiac hypertrophy induced by monocrotaline in rat [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 111 (3):567-572.
 [5] 解慧梅,胡格,索占伟,等.人参皂苷 Rb₁ 和黄芪多糖对微血管内皮细胞分泌 NO、IL-6 和 TNF-α 的影响[J].畜牧兽医学报,2006,37(9):903-907.
 [6] 杨姝,金振辉,羊晓东,等.乌头属植物的化学成分及药理作用研究进展[J].云南农业大学学报,2007,22 (2):293-295.
 [7] 郑桃.乌头碱与人参皂苷 Rg₁ 配伍对神经细胞的作用机制研究[D].成都:成都中医药大学,2011.
 [8] 李启艳,朱日然,张学顺,等.附子及其炮制品中生物碱类成分的 ESI-MSn 研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(17):90-93.

[9] 庞凌烟,申蕃,何晓娟,等.乌头碱对大鼠卵巢黄体细胞的毒性研究[J].华西药学杂志,2010,25(3):278-280.
 [10] 谢晓芳.附子心脏毒作用机制研究[D].成都:成都中医药大学,2012.
 [11] 马鲁波,刘剑刚,史大卓,等.益气养阴活血对中国小型猪心肌梗死后早期心肌组织 Na⁺-K⁺-ATP 酶 Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活性及抗氧化的作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(4):422-424.
 [12] 史文静,周华,戎靖枫,等.中药补肾方对心力衰竭大鼠 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶和琥珀酸脱氢酶的作用研究[J].中国康复理论与实践,2012,18 (6):544-546.
 [13] Frank K F, Bolck B, Erdmann E, et al. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase modulates cardiac contraction and relaxation [J]. Cardiovasc Res, 2003, 57 (1):20-27.
 [14] Periasamy M, Huke S. SERCA pump level is a critical determinant of Ca²⁺ homeostasis and cardiac contractility [J]. J Mol Cell Cardiol, 2001, 33 (6):1053-1063.
 [15] 杨芳,郑洪新,王剑,等.补肾、健脾、活血方法对骨质疏松症大鼠骨骼及骨骼肌 Na⁺-K⁺-ATP 酶 mRNA 表达调节的影响[J].中华中医药杂志,2012,27(11):2934-2936.
 [16] 胡元会,车维新,曹雪滨,等.心复康口服液对大鼠实验心衰模型心肌细胞 Ca²⁺-ATPase 及琥珀酸脱氢酶活性的影响[J].中国医药学报,2000,15(2):31.

[责任编辑 张丰丰]