

# 复方肝宁颗粒的制备及其对 CCl<sub>4</sub> 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用

刘钰华<sup>1</sup>, 叶少武<sup>1</sup>, 陈伟坚<sup>2</sup>, 熊万娜<sup>3\*</sup>, 罗善友<sup>1</sup>, 黎柱德<sup>1</sup>, 梁健钦<sup>4</sup>, 陆声宇<sup>5</sup>

(1. 广西梧州市人民医院, 广西 梧州 543000; 2. 广西梧州市第三人民医院, 广西 梧州 543000;  
3. 广西卫生职业技术学院, 南宁 530023; 4. 广西中医药大学 中药制剂共性技术  
研发重点实验室, 南宁 530001; 5. 广西桂平市第一中等职业技术学校, 广西 桂平 537200)

**[摘要]** 目的:将复方肝宁经验方改制成复方肝宁颗粒,优化其提取工艺并评价该制剂对四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用。方法:通过 Taguchi 设计优化处方中五味子的乙醇提取工艺,正交试验优化其余药材的水提工艺,采用湿法制粒工艺得到复方肝宁颗粒;将 60 只昆明种小鼠,随机分成 6 组(正常组,CCl<sub>4</sub> 模型组,联苯双酯阳性组和复方肝宁颗粒高、中、低剂量组),用 0.1% CCl<sub>4</sub> 复制小鼠急性肝损伤模型,测定小鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)活性,肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)的含量。结果:最佳醇提工艺为加 12.5 倍量 75% 乙醇回流提取 2 次,每次 0.5 h;最佳水提工艺为加 12 倍量水提取 3 次,每次 1.5 h;五味子醇甲及丹参素钠转移率均 >95%。与正常组比较,模型组小鼠血清中 AST 和 ALT 的活性明显升高,肝组织中 SOD 活性降低,MDA 含量升高;与模型组比较,复方肝宁颗粒高、中、低剂量组均能显著降低 CCl<sub>4</sub> 急性肝损伤小鼠血清中 AST 和 ALT 的活性,降低肝匀浆中 MDA 的含量,增强 SOD 的活性。结论:优选的提取工艺稳定可行。复方肝宁颗粒通过下调 ALT,AST 和 MDA 水平,上调 SOD 水平,对 CCl<sub>4</sub> 造成的小鼠急性肝损伤具有显著的保护作用。

**[关键词]** 五味子; Taguchi 设计; 复方肝宁颗粒; 保肝作用; 五味子醇甲; 丹参素钠

**[中图分类号]** R283.6;R285.5;R284.1;R284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)14-0018-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016140018

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160523.1019.008.html>

**[网络出版时间]** 2016-05-23 10:19

## Preparation of Compound Ganning Granules and Investigation of Its Protective Effect on Acute Hepatic Injury Induced by CCl<sub>4</sub> in Mice

LIU Yu-hua<sup>1</sup>, YE Shao-wu<sup>1</sup>, CHEN Wei-jian<sup>2</sup>, XIONG Wan-na<sup>3\*</sup>,  
LUO Shan-you<sup>1</sup>, LI Zhu-de<sup>1</sup>, LIANG Jian-qin<sup>4</sup>, LU Sheng-yu<sup>5</sup>

(1. *The People's Hospital of Wuzhou, Wuzhou 543000, China*; 2. *The Third People's Hospital of Wuzhou, Wuzhou 543000, China*; 3. *Guangxi Medical College, Nanning 530023, China*; 4. *Key Laboratory of Common Technology of Traditional Chinese Medicine Preparation, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China*; 5. *Guiping No. 1 Secondary Vocational School, Guiping 537200, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare compound Ganning granules, optimize its extraction process and investigate its protective effect on acute hepatic injury induced by CCl<sub>4</sub> in mice. **Method:** Ethanol extraction process of Schisandrae Chinensis Fructus was optimized by Taguchi design, water extraction process of the other

**[收稿日期]** 20151010(019)

**[基金项目]** 广西省自然科学基金项目(2014GXNSFAA118198);广西中医药民族医药传承创新专项(GZZJ14-20);广西高校科学技术研究项目(KY2015ZD060)

**[第一作者]** 刘钰华,副主任药师,从事临床药学研究,Tel:0774-2828872,E-mail:574920849@qq.com

**[通讯作者]** \*熊万娜,讲师,从事中药质量与成分分析研究,Tel:13036883598,E-mail:188848168@qq.com

herbs was optimized by orthogonal test. Compound Ganning granules was prepared through wet granulation process. Mice were randomly divided into six groups, included normal group, model group, bifendate group and high, middle, low dose group of compound Ganning granules. Acute hepatic injury mice model was induced by 0.1% CCl<sub>4</sub>. Levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) in serum and malonaldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) in live tissue were detected. **Result:** After being optimized, transfer rates of schisandrin A and sodium danshensu were more than 90%. Compared with the normal group, activities of ALT, AST and level of MDA in model group were significantly increased and activity of SOD was inhibited. Compared with the model group, activities of ALT, AST and level of MDA in compound Ganning granules groups were significantly decreased and activity of SOD was increased. **Conclusion:** These optimized processes are stable and feasible. Compound Ganning granules has hepatoprotective effect on acute hepatic injury induced by CCl<sub>4</sub> in mice by up-regulation of activity of SOD and down-regulation of activities of ALT, AST and MDA.

[ **Key words** ] Schisandrae Chinensis Fructus; Taguchi design; compound Ganning granules; hepatoprotective effect; schisandrin A; sodium danshensu

复方肝宁是梧州市人民医院以中医药理论为指导的用于治疗肝炎的经验方,由白芍、绞股蓝、丹参、莪术、夏枯草、当归、枸杞子、女贞子、田基黄、甘草和五味子(醋)共 11 味药材组成,具有益气、养肝、活血、柔肝、清肝热的功效。自 1980 年代投入临床使用,发现该方能降低肝炎患者转氨酶水平,对急慢性肝损伤有明显的保护作用。原方以汤剂服用,服用体积大、稳定性差、不宜久存,拟将其开发成院内制剂。课题组在提取工艺研究时发现,由于得膏率偏大,折算成单次服用的膏量较大,不适合开发成片剂和胶囊剂。本实验在优化提取工艺基础上拟将其制成无糖颗粒剂,并通过四氯化碳诱导的小鼠急性肝损伤模型<sup>[1]</sup>初步评价复方肝宁颗粒的保肝作用,为后续研究该制剂的作用机制提供基础数据。

## 1 材料

LC-20A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司), Diamonsil C<sub>18</sub>(2) 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm, Dikma 科技有限公司), EL204 型电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司), LG16-W 型离心机(北京医用离心机厂), Biofuge Stratos 型高速低温离心机(德国 Heraeus 公司), TD-6M 型台式低速离心机(四川蜀科仪器有限公司), JY92-2D 型超声波粉碎机(宁波新芝科器研究所), 8543 型紫外-可见分光光度计(美国 Agilent 公司)。

五味子、白芍、绞股蓝等药材均购自广西中医药大学国医药店,经广西卫生职业技术学院中药教研室熊万娜讲师依照《中国药典》2010 年版一部、《广西中药材标准》第二册和《广东省中药材标准》2004 年版鉴定,均符合相关规定;糊精(河南正弘药用辅料有限公司),五味子醇甲、丹参素钠对照品(中国

食品药品检定研究院,批号分别为 110857-201412, 110855-201412), 天冬氨酸转氨酶(AST)试剂盒和丙氨酸转氨酶(ALT)试剂盒(南京建成生物技术有限公司),四氯化碳(CCl<sub>4</sub>,阿拉丁化学试剂有限公司),联苯双酯(BPD)滴丸(北京协和药厂生产,批号 14070101),甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

SPF 级昆明种小鼠,雌雄各半,体重 18 ~ 22 g,由广西医科大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(桂)2009-0002。

## 2 方法与结果

### 2.1 五味子醇甲的含量测定<sup>[2]</sup>

**2.1.1 色谱条件与系统适用性试验** 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,流动相甲醇(A)-水(B)梯度洗脱(0 ~ 12 min, 35% B; 12 ~ 20 min, 35% ~ 10% B; 20 ~ 25 min, 10% B; 25 ~ 30 min, 10% ~ 35% B),检测波长 250 nm,进样量 10 μL。理论板数按五味子醇甲峰计算 > 2 000。

**2.1.2 对照品溶液的制备** 精密称取五味子醇甲对照品适量,加甲醇制成 0.32 g·L<sup>-1</sup>的对照品溶液。

**2.2 五味子醇提工艺优化** 称取五味子(醋)16 份,每份 20 g,回流提取,选择乙醇体积分数、溶剂用量、提取时间和提取次数为考察因素,五味子醇甲转移率为指标,采用五因素四水平 Taguchi 设计表安排试验,试验安排及结果见表 1。数据经 Minitab15.0 软件分析,见表 2。结果表明各因素对提取工艺的影响顺序为 A > B > C > D。方差分析表明因素 A, B 具有显著性影响,其他因素则无显著性影响,综合分析得最佳组合 A<sub>3</sub>B<sub>4</sub>C<sub>1</sub>D<sub>2</sub>,即加 12.5 倍量 75% 乙醇回流提取 2 次,每次 0.5 h。称取五味

子(醋)3份,每份 20 g,按优选的工艺条件提取,过滤,离心(4 000 r·min<sup>-1</sup>, 10 min,下同),取上清液,计算五味子醇甲转移率(96.09 ± 1.88)%。

表 1 五味子醇甲提取工艺优化 Taguchi 试验分析

Table 1 Taguchi test analysis of alcohol extraction process of Schisandrae Chinensis Fructus

No.	A 乙醇 体积分数 /%	B 溶剂用量 /倍	C 提取时间 /h	D 提取数 /次	五味子醇 甲转移率 /%
1	45	5	0.5	1	64.48
2	45	7.5	1	2	65.99
3	45	10	1.5	3	60.30
4	45	12.5	2	4	78.66
5	60	5	1	3	53.32
6	60	7.5	0.5	4	91.15
7	60	10	2	1	88.96
8	60	12.5	1.5	2	99.26
9	75	5	1.5	4	83.28
10	75	7.5	2	3	93.27
11	75	10	0.5	2	100.08
12	75	12.5	1	1	93.13
13	90	5	2	2	82.79
14	90	7.5	1.5	1	90.95
15	90	10	1	4	92.56
16	90	12.5	0.5	3	98.31

表 2 五味子醇甲转移率方差分析

Table 2 Variance analysis of transfer rate of schisandrin A

方差来源	SS	MS	F	P
A	1596.6	532.19	15.44	<0.05
B	970.0	323.34	9.38	<0.05
C	333.9	111.29	3.23	>0.05
D	294.2	98.05	2.84	>0.05
误差	103.4	34.48		

注:  $F_{0.05}(3,3) = 9.28$ 。

### 2.3 丹参素钠的含量测定<sup>[3]</sup>

**2.3.1 色谱条件与系统适用性试验** 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,流动相甲醇(A)-0.1%磷酸溶液(B)梯度洗脱(0~15 min,8%~92% B;15~20 min,92%~40% B;20~25 min,40% B;25~30 min,40%~92% B),检测波长 283 nm。理论板数按丹参素钠峰计算 >6 000。

**2.3.2 对照品溶液的制备** 精密称取丹参素钠对照品适量,加甲醇制成 60 mg·L<sup>-1</sup>的溶液,即得。

**2.4 丹参等其余药材水提工艺优化** 选择溶剂用量、提取时间和提取次数为考察因素,按 1 d 处方量称取除五味子外的药材 9 份,采用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交表安排试验,提取液经 400 目纱布过滤。试验安排及结果见表 3,方差分析见表 4。以丹参素钠转移率和得膏率的总评归一值(overall desirability, OD)<sup>[4]</sup>为指标,按公式  $d_i = (y_i - y_{\min}) / (y_{\max} - y_{\min})$  计算归一值( $d_i$ ),  $y_{\max}$  为该指标可接受的最大值,  $y_{\min}$  为该指标可接受的最小值,并按  $(d_1 d_2)^{1/2}$  计算 OD。由直观分析可知,各因素对提取工艺的影响顺序为  $B > C > A > D$ 。方差分析表明因素 B 具有显著性,其他因素则均无显著性影响,选择最佳提取方案 A<sub>3</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub>,即加 12 倍量水提取 3 次,每次 1.5 h。按 1 d 处方量称取除五味子外的药 3 份,按优选的工艺水提,过滤,滤液离心,取上清液,结果丹参素钠转移率和得膏率分别为(98.44 ± 3.03)%,(16.32 ± 2.78)%。

表 3 丹参等其余药材水提工艺优选正交试验分析

Table 3 Orthogonal test analysis of water extraction process of other herbs in compound Ganning granules

No.	A 溶剂用量 /倍	B 提取时间 /h	C 提取数 /次	丹参素 钠转移率 ( $d_1$ )/%	得膏率 ( $d_2$ ) /%	OD
1	8	0.5	1	30.97	10.42	0.02
2	8	1	2	66.06	14.58	0.49
3	8	1.5	3	76.06	15.80	0.62
4	10	1	2	37.69	11.39	0.12
5	10	1.5	3	60.21	16.14	0.51
6	10	0.5	1	97.84	12.32	0.47
7	12	1.5	3	41.98	17.21	0.35
8	12	0.5	1	92.62	13.26	0.54
9	12	1	2	88.76	14.17	0.59

注:设定  $d_1$  和  $d_2$  的最大值分别为 100%,20%;最小值分别为 30%,10%。

表 4 OD 的方差分析

Table 4 Variance analysis of OD

方差来源	SS	MS	F	P
A	0.030	0.015	4.28	>0.05
B	0.280	0.140	40.55	<0.05
C	0.034	0.017	4.95	>0.05
D(误差)	0.007	0.004		

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

**2.5 复方肝宁颗粒的制备** 原汤剂处方为五味子(醋)30 g,白芍 20 g,绞股蓝 20 g,丹参 15 g,莪术 10 g,夏枯草 5 g,当归 5 g,枸杞 20 g,女贞子 15 g,田基

黄 20 g, 甘草 15 g。复方肝宁颗粒处方为五味子(醋)500 g, 白芍 333 g, 绞股蓝 333 g, 丹参 250 g, 莪术 167 g, 夏枯草 83 g, 当归 83 g, 枸杞 333 g, 女贞子 250 g, 田基黄 333 g, 甘草 250 g。五味子(醋)粉碎成粗粉, 按优选的工艺条件提取, 滤过, 合并滤液, 回收乙醇并浓缩成相对密度 1.15 ~ 1.25 (70 °C) 的稠膏; 丹参等 10 味药, 按优选的工艺条件提取, 滤过, 滤液浓缩成相对密度 1.05 ~ 1.10 (70 °C) 的清膏, 放冷, 加乙醇至含醇量达 60%, 过夜, 滤过, 回收乙醇并浓缩成相对密度 1.15 ~ 1.25 (70 °C) 的稠膏, 加入上述稠膏和糊精 500 g, 混匀, 60 °C 干燥, 粉碎成细粉, 称重, 加适量糊精至 1 kg, 以 70% 乙醇为润湿剂制粒, 60 °C 干燥, 整粒, 得复方肝宁颗粒。

### 2.6 复方肝宁颗粒对 CCl<sub>4</sub> 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用

**2.6.1 动物分组** 选择昆明种小鼠 60 只, 雌雄各半, 体重 18 ~ 22 g, 适应性喂养 3 d, 随机分成 6 组, 分别为正常组, CCl<sub>4</sub> 模型组, BPD 阳性组, 复方肝宁颗粒低、中、高剂量组, 每组 10 只。

**2.6.2 造模与给药**<sup>[1]</sup> 采用灌胃给药, 正常组和 CCl<sub>4</sub> 模型组每天按 15 mL·kg<sup>-1</sup> 灌胃生理盐水 1 次, BPD 阳性组每天按 0.4 g·kg<sup>-1</sup> 灌胃 BPD 1 次; 复方肝宁颗粒低、中、高剂量组每天灌胃 1 次, 给药剂量折合成生药量分别为 4.5, 9.0, 18.0 g·kg<sup>-1</sup>, 连续 7 d。末次给药 1 h 后, 除正常组外, 其余各组小鼠按 10 mL·kg<sup>-1</sup> 腹腔注射的 0.1% CCl<sub>4</sub> 的花生油, 正常组注射等体积花生油, 禁食不禁水, 16 h 后眼眶取血。

**2.6.3 检测指标** 小鼠全血静置 2 ~ 3 h, 析出血清后, 离心 (3 000 r·min<sup>-1</sup>, 10 min, 下同), 分离血清, 按试剂盒说明书测定 ALT, AST 活性。小鼠经眼眶取血后, 立即取同一部位肝组织, 加生理盐水制成 10% 匀浆, 离心, 取上清液, 按试剂盒测定肝组织匀浆中超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 含量。

**2.6.4 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计处理, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验。P < 0.05 为具有统计学显著性。

**2.6.5 对急性肝损伤小鼠血清 ALT 和 AST 的影响** 见表 5。结果显示与正常组比较, 模型组血清中 ALT 和 AST 活性显著升高 (P < 0.01), 提示 CCl<sub>4</sub> 诱导小鼠急性肝损伤模型造模成功; 复方肝宁颗粒各剂量组与模型组比较, ALT 和 AST 活性显著降低 (P < 0.01), 高剂量组降 ALT 和 AST 的作用与 BDP 阳性组相当。表明复方肝宁颗粒能显著降低急性肝损伤小鼠模型血清 ALT 和 AST 的水平。

**2.6.6 对急性肝损伤小鼠肝组织匀浆中 SOD 和 MDA 的影响** 见表 5。与正常组比较, CCl<sub>4</sub> 模型组小鼠肝组织中 SOD 活性显著降低 (P < 0.01), MDA 水平显著增加 (P < 0.01), 提示 CCl<sub>4</sub> 诱导小鼠急性肝损伤模型造模成功; 与模型组比较, 复方肝宁颗粒各剂量组 MDA 含量明显降低 (P < 0.05, P < 0.01), SOD 水平显著升高 (P < 0.05, P < 0.01), 且具有剂量依赖性。表明复方肝宁颗粒能下调肝损伤小鼠肝组织中 MDA 水平, 同时能上调肝组织中 SOD 活力水平。

表 5 复方肝宁颗粒对 CCl<sub>4</sub> 诱导急性肝损伤小鼠血清 ALT, AST 和肝匀浆 MDA, SOD 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 5 Effect of compound Ganning granules on ALT, AST in serum and MDA, SOD in liver tissue of acute liver injury mice induced by CCl<sub>4</sub> ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	血清		肝匀浆	
		ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	MDA/μmol·g <sup>-1</sup>	SOD/U·mg <sup>-1</sup>
正常	-	41.59 ± 13.07 <sup>2)</sup>	35.73 ± 9.58 <sup>2)</sup>	15.34 ± 6.02 <sup>2)</sup>	33.61 ± 8.97 <sup>2)</sup>
模型	-	247.59 ± 17.94	226.32 ± 22.68	43.24 ± 11.63	17.59 ± 4.70
BDP 阳性	0.4	120.25 ± 13.74 <sup>2)</sup>	109.51 ± 15.50 <sup>2)</sup>	22.57 ± 3.38 <sup>2)</sup>	51.79 ± 9.18 <sup>2)</sup>
复方肝宁颗粒	18.0	135.30 ± 20.29 <sup>2)</sup>	126.00 ± 15.87 <sup>2)</sup>	27.88 ± 4.14 <sup>2)</sup>	48.97 ± 7.06 <sup>2)</sup>
	9.0	177.17 ± 20.06 <sup>2)</sup>	167.39 ± 20.66 <sup>2)</sup>	33.25 ± 7.15 <sup>1)</sup>	42.50 ± 8.65 <sup>2)</sup>
	4.5	206.21 ± 23.88 <sup>2)</sup>	176.10 ± 18.11 <sup>2)</sup>	32.95 ± 7.10 <sup>1)</sup>	23.30 ± 6.45 <sup>1)</sup>

注: 与模型组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01。

### 3 讨论

五味子(醋)是方中君药, 其保肝成分是以五味子醇甲为主的醇溶性成分<sup>[5]</sup>, 本文建立 HPLC 测定醇提液中五味子醇甲含量, 以五味子醇甲转移率作

为考察指标优化五味子(醋)乙醇回流提取工艺。在水提工艺指标选择方面, 本文以丹参水溶性成分丹参素转移率和得膏率为指标, 综合评价该工艺。复方肝宁汤剂临床效果很好, 为了使用方便和大批

量生产,因此进行了剂型改革,研制成颗粒剂。因为要与原汤剂进行对比,所以工艺设计基本上是以汤剂为基础,因此相关的脂溶性成分和少数不稳定的成分有较大损失,这是后续需要进一步研究的问题。

本文采用 HPLC 测定各指标成分含量,均按《中国药典》2015 年版四部(通则 9101)“中药质量标准分析方法验证指导原则”要求,进行准确度、精密度、专属性、线性范围和耐用性的验证,验证结果均符合要求。糊精具有甜度低、无异味、易消化、低热、溶解性较好等特点,可取代蔗糖,更适于糖尿病、肥胖症、高血压、冠心病等患者使用,是制备无糖颗粒剂常用填充剂之一。本文以糊精为填充剂制备得到复方肝宁颗粒,颗粒完整、硬度适中,产品溶化性符合《中国药典》2015 年版的要求。对原方汤剂剂改成颗粒剂后,克服了汤剂煎煮麻烦、用药量大、稳定性差等缺点,更便于临床使用。

$\text{CCl}_4$  诱导小鼠急性肝损伤模型的病理学表现与病毒性肝炎的组织病理变化非常相似<sup>[6]</sup>,是最常用的肝损伤经典模型之一<sup>[7]</sup>,该模型主要表现为 ALT,AST 水平上升。SOD 是细胞内天然的氧自由基清除剂,而 MDA 则是肝损伤过程中脂质过氧化的主要降解产物,能反映肝损伤的程度。因此选择 ALT,AST,SOD 和 MDA 作为检测指标,客观性强、灵敏度高,更能直接反应复方肝宁颗粒的保肝降酶作用。本文结果显示与正常组比较,模型组小鼠血清中 AST 和 ALT 的活性明显升高,肝组织中 SOD

活性降低,MDA 含量升高,均具有显著性,提示造模成功;与模型组比较,复方肝宁颗粒高、中、低剂量组均能显著降低  $\text{CCl}_4$  急性肝损伤小鼠血清中 AST 和 ALT 的活性,降低肝匀浆中 MDA 的含量,增强 SOD 的活性。说明该制剂可通过调控 ALT,AST,MDA 和 SOD 的水平来发挥保肝降酶作用,但其分子机制有待进一步研究证实。

#### [参考文献]

- [1] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:1346.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:66.
- [3] 李海燕,李振国,宋汉敏,等. HPLC 测定冠心脉口服液丹参素钠的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(12):78-79.
- [4] 梁健钦,刘华钢,黄秋洁,等. 星点设计-效应面法优选白藜芦醇固体脂质纳米粒处方[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(2):322-323.
- [5] 史琳,王志成,冯叙桥. 五味子化学成分及药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究,2011,34(3):208-212.
- [6] 姜辉,尚莉丽,徐松龄,等. 肝乐颗粒对肝纤维化大鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(12):167-170.
- [7] 汪涛,姜华,陆国才,等. 四氯化碳肝脏毒性机制的研究进展[J]. 毒理学杂志,2007,21(4):338-339.

[责任编辑 刘德文]