

· 药物代谢 ·

## 甘草干预雷公藤内酯酮的代谢组学分析

刘建群<sup>1</sup>, 王卓<sup>2,3</sup>, 徐金娣<sup>3</sup>, 张国华<sup>1</sup>, 辛贵忠<sup>2</sup>, 李松林<sup>3\*</sup>, 刘丽芳<sup>2\*</sup>

(1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;

2. 中国药科大学 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 南京 210009;

3. 江苏省中医药研究院, 南京 210028)

**[摘要]** **目的:**研究甘草对雷公藤内酯酮代谢组学的影响,发现雷公藤内酯酮毒性生物标记物及受甘草回调的表征雷公藤内酯酮毒性的减毒生物标记物,探讨雷公藤内酯酮毒性及甘草对雷公藤内酯酮的减毒作用机制。**方法:**将30只SD大鼠随机等分为空白组、雷公藤内酯酮单独给药组、雷公藤内酯酮与甘草联用组,雷公藤内酯酮给药剂量 $0.7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,联用组在腹腔注射给予雷公藤内酯酮注射液前2 h按剂量 $3\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃给予甘草溶液,连续给药7 d。收集各组尿液进行UPLC-Q-TOF-MS测定,采用主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)对样品数据进行对比分析。**结果:**发现雷公藤内酯酮毒性生物标记物7个,4个生物标记物鉴定为泛酸、犬尿喹啉酸、色氨酸和粪卟啉,另3个生物标记物结构待定。其中受甘草回调的减毒生物标记物4个,已确认结构的为色氨酸,其余3个结构待定。**结论:**雷公藤内酯酮的毒性机制可能与其干扰了机体的能量代谢、色氨酸代谢、卟啉代谢等途径有关,甘草的减毒作用与其对这些代谢途径的回调有关。

**[关键词]** 甘草; 雷公藤内酯酮; 代谢组学; 减毒生物标记物; 色氨酸; 粪卟啉; 泛酸

**[中图分类号]** R969.1;R945;R942;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)19-0070-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016190070

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160804.1122.074.html>

**[网络出版时间]** 2016-08-04 11:22

## Effect of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma on Metabonomics of Triptonide

LIU Jian-qun<sup>1</sup>, WANG Zhuo<sup>2,3</sup>, XU Jin-di<sup>3</sup>, ZHANG Guo-hua<sup>1</sup>, XIN Gui-zhong<sup>2</sup>,

LI Song-lin<sup>3\*</sup>, LIU Li-fang<sup>2\*</sup>

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

2. State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

3. Jiangsu Province Academy of TCM, Nanjing 210028, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate effect of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma on metabonomics of triptonide, find toxicity biomarkers and attenuation biomarkers induced by Glycyrrhizae Radix et Rhizoma and disclose toxicity and attenuation mechanism of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma on triptonide. **Method:** SD rats were randomly divided into three groups of the control group, the triptonide group (dose of  $0.7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) and the triptonide (dose of  $0.7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) + Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (dose of  $3\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) group. All drug treatments were administered daily for consecutive 7 days. All urine samples were determined by UPLC-Q-TOF-

**[收稿日期]** 20151102(010)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81160541);江西省卫生厅中医药科研项目(2011A143)

**[第一作者]** 刘建群,教授,博士,从事中药药效物质基础及质量评价研究,Tel:0791-87119027,E-mail:liu5308@sina.com

**[通讯作者]** \*李松林,研究员,博士,从事中药药效物质和质量控制研究,Tel:025-85639640,E-mail:songlinli64@126.com;

\*刘丽芳,教授,博士,从事中药分析研究,Tel:025-86185136,E-mail:liulifang69@126.com

MS. These obtained data were analyzed by principal component analysis (PCA) and orthogonal partial least-squares-discriminant analysis (OPLS-DA). **Result:** Seven biomarkers related to toxicity of triptonide were found, four of them were identified as pantothenic acid, kynurenic acid, tryptophan and coproporphyrin, respectively. Four attenuation biomarkers were identified, one of them was tryptophan, but these remaining three biomarkers were unknown. **Conclusion:** These toxicity biomarkers and attenuation biomarkers are identified for the first time. It is indicated that toxicity of triptonide interfered with the energy, tryptophan and porphyrin metabolisms in body, recover of these metabolisms induced by *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* may be a physiological attenuation mechanism of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* on triptonide.

[**Key words**] *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; triptonide; metabonomics; attenuation biomarker; tryptophan; coproporphyrin; pantothenic acid

雷公藤内酯酮是雷公藤的主要活性成分之一,具有显著的免疫抑制、抗炎、抗肿瘤和抗生育等活性,但同时也是其主要毒性成分,具有肝脏和生殖系统等方面毒性<sup>[1-3]</sup>。文献报道甘草对雷公藤类药物具有确切的减毒作用<sup>[4-6]</sup>,但是其减毒作用机制尚未明确,一般文献只是推测认为甘草的抗炎、免疫调节和护肝作用等是甘草对雷公藤产生减毒作用的机制之一<sup>[4]</sup>,缺少深入研究和相应实验证据。前期研究发现甘草能显著降低雷公藤内酯酮的药峰浓度和药时曲线下面积,增加清除率,加速其体内代谢和排泄,降低组织分布浓度<sup>[7]</sup>。甘草具有肝药酶诱导作用<sup>[8-9]</sup>,而体内酶系是药物代谢变化的本质因素,推测甘草还可能通过干预内源性代谢物通路,从而影响雷公藤内酯酮的毒性。代谢组学具有能客观反映整体变化的特性,应用代谢组学系统策略来理解中药的毒性过程,与中医药的整体观念和思维方式正好相符。因而在中药毒性研究中,代谢组学技术产生了积极作用<sup>[10-12]</sup>。本实验通过研究甘草对雷公藤内酯酮代谢组学的影响,发现雷公藤内酯酮毒性生物标记物 7 个,其中受甘草回调的减毒生物标记物 4 个。结果表明雷公藤内酯酮的毒性机制可能与其干扰了机体的能量代谢、色氨酸代谢、卟啉代谢等途径有关,甘草的减毒作用可能与其对这些代谢的回调有关,为从内源代谢干预层面探讨甘草对雷公藤内酯酮的减毒作用机制及有毒中药配伍减毒机制研究提供了新思路。

## 1 材料

DXL-10 型代谢笼(苏州市冯氏实验设备有限公司),AE-240 型 1/10 电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司),TL-5.0W 型台式离心机(上海市离心机械研究所),Sigma2-16K 型高速低温离心机(美国 Sigma 公司),ACQUITY 型超高效液相色谱仪和 Q-TOF SYNAPT G2-S 型质谱仪(美国 Waters 公司),

Microfuge 16 型台式微量离心机(美国贝克曼库尔特),Milli-Q 型纯水器(德国默克密理博公司)。

雷公藤内酯酮对照品(郑州丰耀农业科技有限公司,批号 FY140325,纯度  $\geq 99\%$ ),甘草(购自亳州市长生中药饮片有限公司,经作者刘建群鉴定为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* 的干燥根,批号 130902),聚氧乙烯氢化蓖麻油 40 (RH40,德国 BASF 公司),生理盐水(浙江都邦药业股份有限公司),水为蒸馏水,试剂为分析纯。

SD 大鼠,体重 200 ~ 220 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,合格证号 SCXK(湘)2013-0004。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的配制

**2.1.1 甘草溶液**<sup>[13]</sup> 精密称取甘草药材 800 g,切片,加 4 倍量水煎煮 2 次,每次 1 h,过滤,合并滤液,减压蒸干,得甘草浸膏约 80 g,用适量水配成 10 g·mL<sup>-1</sup>甘草溶液(以生药量计)。

**2.1.2 雷公藤内酯酮注射液**<sup>[13]</sup> 精密称取雷公藤内酯酮对照品 3.0 mg,置 10 mL 量瓶中,加无水乙醇 1 mL,超声溶解后加入 RH40 1 mL,混匀,加生理盐水溶液稀释至刻度。

### 2.2 动物实验

**2.2.1 分组及给药** SD 大鼠 30 只,随机分为空白组、雷公藤内酯酮单独给药组、雷公藤内酯酮与甘草联用组 3 组。空白组给予 10% 乙醇 + 10% RH40 生理盐水溶液;雷公藤内酯酮单独给药组按剂量 0.7 mg·kg<sup>-1</sup>腹腔注射给予雷公藤内酯酮注射液;雷公藤内酯酮与甘草联用组在腹腔注射给予雷公藤内酯酮注射液前 2 h 以剂量 3 mL·kg<sup>-1</sup>灌胃给予甘草溶液。3 组均每天早上固定时间给药,连续给药 7 d。

**2.2.2 尿样采集** 采用大鼠代谢笼法收集 3 组动物每天 10:30 到 16:30 的尿液。给药及收集尿液期

间大鼠自由饮水,但每天从 22:30 到第 2 天 16:30 禁食。

**2.3 样品处理** 将 2.2.2 项下收集的尿液以 4 000  $r \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取上清液 1 mL,加入甲醇 1 mL,混匀,静置,于 4  $^{\circ}\text{C}$ ,16 000  $r \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取上清液,置 -20  $^{\circ}\text{C}$  冰箱保存,用于 UPLC-Q-TOF-MS 分析。剩余尿样置于离心管中,-80  $^{\circ}\text{C}$  保存,留样备用。

### 2.4 UPLC-Q-TOF-MS 测定条件

**2.4.1 UPLC 条件** ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱(2.1 mm  $\times$  100 mm,1.8  $\mu\text{m}$ ),流动相 0.1% 甲酸水溶液(A)-含 0.1% 甲酸的乙腈溶液(B)梯度洗脱(0 ~ 2 min,5% B;2 ~ 8 min,5% ~ 30% B;8 ~ 8.2 min,30% ~ 95% B;8.2 ~ 11.0 min,95% B;11.0 ~ 12.0 min,95% ~ 5% B;12.0 ~ 13.0 min,5% B),流速 0.4  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,进样量 1  $\mu\text{L}$ 。

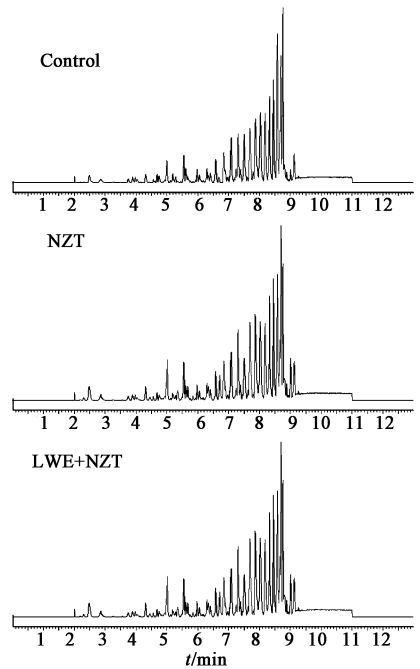
**2.4.2 质谱条件** 以氮气为雾化器和锥孔气,电喷雾离子源采用正离子( $\text{ESI}^+$ )扫描模式,毛细管电压 3.0 kV,锥孔电压 35 V,离子源温度 100  $^{\circ}\text{C}$ ,脱溶剂气温度 450  $^{\circ}\text{C}$ ,反向锥孔气流 30  $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$ ,脱溶剂气流量 800  $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$ ,低电压 4 V,高电压 20 ~ 50 V,扫描时间 0.1 s, $m/z$  100 ~ 900;数据采集形式  $\text{MS}^{\text{E}}$  centroid;灵敏性 normal,动态范围 extended;准确质量测定采用亮氨酸-脑啡肽溶液( $\text{ESI}^+$ ;  $m/z$  556.277 1)为锁定质量溶液。

**2.5 数据处理** 将 UPLC-Q-TOF-MS 获得的原始数据采用 MassLynx 4.1 软件处理。采用主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)对样品进行多变量统计分析。多变量统计分析的参数设置为保留时间 1 ~ 13 min,相对分子质量 100 ~ 900 Da,相对分子质量差异 0.02 Da;积分参数设置峰宽为 5% 峰高且基线噪音为自动计算;噪音消除水平 6.00,保留时间差异 0.2 min;不排除特定的质量数。将此统计学分析参数设定好后,将 1 个三维数据集包括保留时间( $t_{\text{R}}$ ),质荷比( $m/z$ )及矫正后峰面积导入 MassLynx 4.1 软件进行分析。根据数据库中化合物的碎片峰与样品中化合物碎片峰进行对比,并结合相关文献,对这些化合物进行筛选,推测可能的生物标记物。采用 SPSS 16.0 软件对各组间初步确定的差异代谢产物含量进行单因素方差分析,比较这些代谢物的组间差异,寻找可能的生物标记物及其引导的体内代谢途径。

### 2.6 代谢组学分析

**2.6.1 大鼠尿液代谢产物的轮廓图** 见图 1。结

果发现,与空白组相比,另外 2 组的尿液代谢产物轮廓发生了不同程度的改变。



Control. 空白组;NZT. 雷公藤内酯酮单独给药组;LWE + NZT. 雷公藤内酯酮与甘草联用组(图 2,8 同)

图 1 大鼠尿液代谢产物 UPLC-Q-TOF-MS

Fig. 1 UPLC-Q-TOF-MS chromatograms of metabolites in urine of three group rats

**2.6.2 大鼠尿液代谢产物图谱 PCA 分析** 对给药后 3 组大鼠尿液中内源性物质的丰度值均值作 PCA 分析,见图 2。

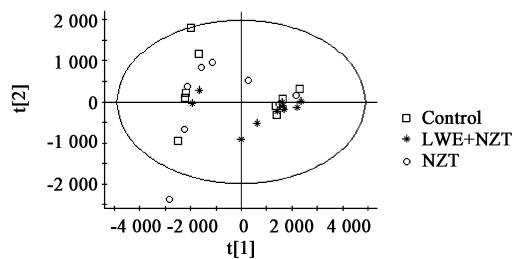
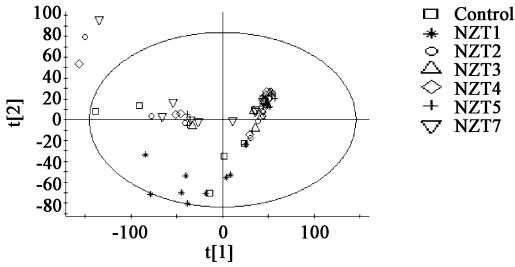


图 2 大鼠尿液代谢产物分析 PCA 得分

Fig. 2 PCA scores plot of metabolites in urine of three group rats

**2.6.3 大鼠尿液代谢产物时间轨迹 PCA 分析** 连续给药 7 d 后,对空白组和雷公藤内酯酮组大鼠尿液中内源性物质的丰度值均值进行 PCA 分析,通过均值样本点距离,以分析雷公藤内酯酮对内源性物质代谢影响的时间轨迹,比较各采样时间点雷公藤内酯酮对大鼠尿样内源性物质的影响。数据标准化使用 Pareto,见图 3。结果表明雷公藤内酯酮组各时间点的得分值发生了变化,给药第 7 天雷公藤内酯酮组与空白组尿样均值样本点间距离较其余时间点

与空白组的点间距离大,表明第 7 天雷公藤内酯酮对大鼠内源性物质代谢的影响比其他时间点大,提示雷公藤内酯酮的毒性具有时间依赖性,故选择第 7 天的数据进行深入分析。

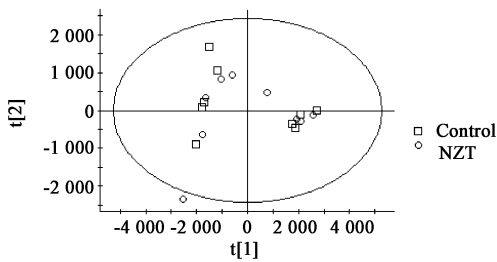


Control. 空白组; NZT1 ~ NZT7. 雷公藤内酯酮单独给药组第 1 ~ 7 天

图 3 雷公藤内酯酮毒性随时间变化的趋势

Fig. 3 Score plot reflecting tendency of toxicity of triptonide according to time

**2.6.4 给药第 7 天雷公藤内酯酮对大鼠尿液内源性物质影响的统计分析** 空白组与雷公藤内酯酮组进行比较的 PCA 得分图见图 4。结果发现 2 个不同的样本并未明显聚集为 2 组,故采用 OPLS-DA 对空白组和雷公藤内酯酮组样品的 UPLC-Q-TOF-MS 分析结果进行处理,见图 5,结果发现 2 个不同的样本聚集为 2 组,并同时 OPLS-DA 模型质量进行了评价。通常情况下,模型方差( $R^2$ )和模型预测值方差( $Q^2$ ) > 0.5 的模型较好,通过软件分析得到,该模型  $R^2 = 0.957$ ,  $Q^2 = 0.523$ ,说明该模型稳定性和预测性均较好。利用 MarkerLynx 4.1 软件由 OPLS-DA 模型生成了 S-plot 图和变量权重重要性排序 (VIP) 图,见图 6,7。



Control. 空白组; NZT. 雷公藤内酯酮单独给药组(第 7 天)(图 5 同)

图 4 雷公藤内酯酮组与空白组的 PCA

Fig. 4 PCA score plot of control group and triptonide group (the seventh day)

**2.6.5 雷公藤内酯酮毒性标记物的鉴定** 找到雷公藤内酯酮的毒性生物标记物,将这些标记物作为指标,在 3 组之间进行比较,观察指标在雷公藤内酯酮与甘草联用组中是否有明显回调的趋势,从而判

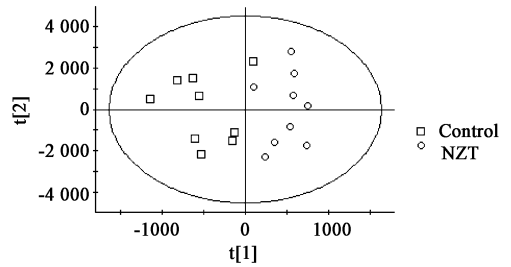


图 5 雷公藤内酯酮组与空白组的 OPLS-DA

Fig. 5 OPLS-DA plot of control group and triptonide group (the seventh day)

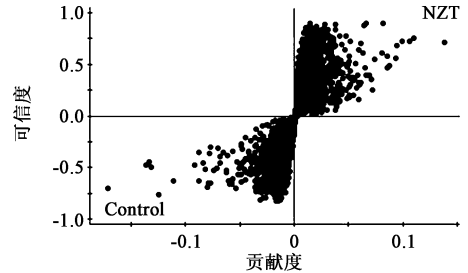


图 6 雷公藤内酯酮组与空白组大鼠尿液图谱 OPLS-DA 分析的 S-plot

Fig. 6 Score plot of control and triptonide group obtained from OPLS-DA analysis

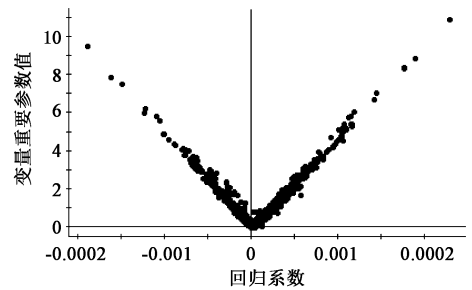


图 7 雷公藤内酯酮组(右侧)与空白组(左侧)大鼠尿液图谱 OPLS-DA 分析的 VIP

Fig. 7 VIP plot of control (right) and triptonide group (left) obtained from OPLS-DA analysis

断出减毒生物标记物。通过 S-plot 图和 VIP 图找出特征标志物碎片离子,对这些碎片离子进行提取追踪,得到其质谱图。根据质谱信息,对找到的特征标志物进行结构鉴定,共初步推断得到了 7 个有相对明确结构或分子式的化合物作为雷公藤内酯酮的毒性生物标记物,见表 1。

**2.6.6 受甘草调节的表征雷公藤内酯酮毒性的减毒生物标记物筛选** 3 组间尿液差异性代谢产物的分析对比见图 8。从鉴定的 7 个雷公藤内酯酮毒性生物标记物中筛选出受甘草回调的减毒生物标记物 4 个,其中 1 个为色氨酸,其余 3 个结构待定,见表 1。

表 1 雷公藤内酯酮毒性生物标记物的鉴定

Table 1 Identification of biomarkers for toxicity of triptonide

No.	$t_R$ /min	相对分子质量 /Da	分子式	鉴定代谢物	趋势	相关代谢途径
1	2.485 2	220.118 8	$C_9H_{17}NO_3$	泛酸	↑	泛酸盐和辅酶 A 生物合成
2	4.304 8	190.050 9	$C_{10}H_7NO_3$	犬尿喹啉酸	↑	色氨酸代谢
3	2.337 2	227.103 0	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	色氨酸	↑	色氨酸代谢
4	8.918 8	655.274 9	$C_{36}H_{38}N_4O_8$	粪卟啉	↑	卟啉代谢
5	7.626 6	340.260 2	$C_{18}H_{33}N_3O_3$	未知 1	↑	-
6	7.974 8	396.801 7	-	未知 2	↑	-
7	8.255 1	453.343 3	$C_{24}H_{44}N_4O_4$	未知 3	↑	-

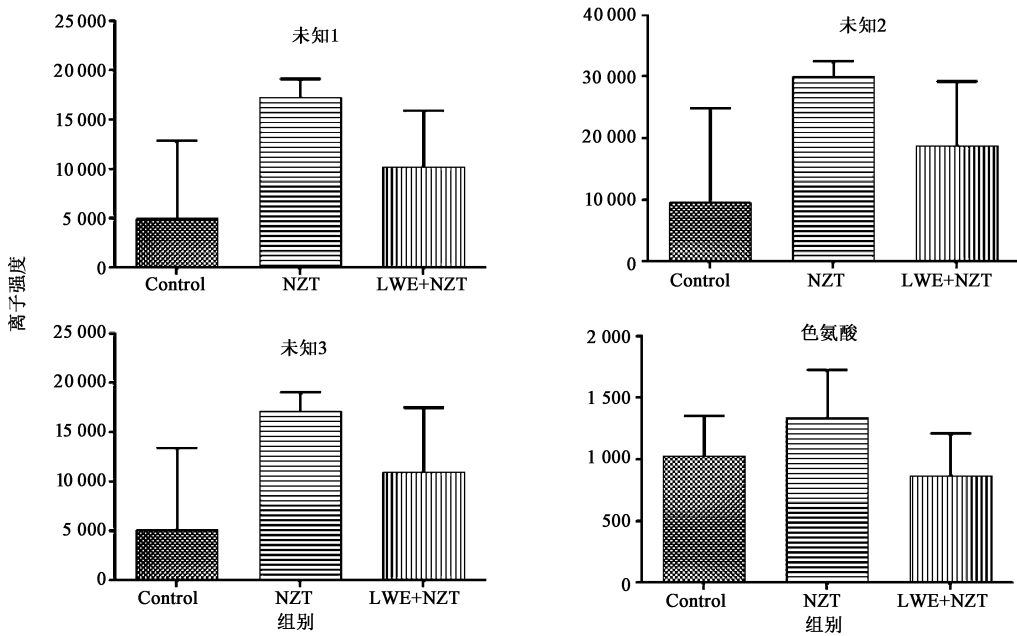


图 8 雷公藤内酯酮减毒生物标记物的趋势 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig. 8 Trend of attenuated biomarkers of triptonide ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

### 3 讨论

与空白组相比,雷公藤内酯酮单独给药组尿液中所得毒性生物标记物的水平均升高。泛酸是合成辅酶 A (CoA) 的重要成分,在新陈代谢中,CoA 主要发挥酰基载体的功能,在糖类、脂肪、蛋白质代谢中扮演着基本角色<sup>[14]</sup>,故泛酸在雷公藤内酯酮单独给药组中的含量变化提示雷公藤内酯酮的毒性可能影响了机体糖类、脂肪、蛋白质代谢及能量代谢等。报道显示由于体内色氨酸 95% 以上由肝细胞经犬尿氨酸途径代谢,因而肝功能障碍可明显地影响色氨酸在体内的代谢状态。60% 的急性肝炎患者尿中犬尿氨酸类物质含量会发生改变<sup>[15]</sup>,因而提示色氨酸代谢紊乱有可能是雷公藤内酯酮肝毒性的作用机制之一。

在肝实质受到损害时,肝内金属卟啉减少而游离卟啉上升的生化改变,比组织学上的变化更早出现。因此许多急性或慢性肝胆疾病常会出现不同程度的卟啉代谢紊乱,过多的游离卟啉由尿排出,呈现卟啉尿症。科研人员对 39 名肝胆疾病患者进行研究,发现 79% 的患者粪卟啉在尿中排量明显增加,病种包括急性肝炎、慢性活动性肝炎、肝硬化、阻塞性黄疸及酒精性肝病<sup>[16]</sup>。这与前期雷公藤内酯酮病理实验结果及本文中雷公藤内酯酮单独给药组尿液中粪卟啉含量的升高相吻合。提示这可能也是雷公藤内酯酮肝毒性的一个生理机制。综上所述,雷公藤内酯酮的毒性机制可能与其干扰了机体的能量代谢、色氨酸代谢、卟啉代谢等途径有关。

在雷公藤内酯酮与甘草配伍后,尿液中色氨酸

的水平回调,与空白组更为接近,这可能是雷公藤内酯酮配伍甘草的减毒生物标记物,色氨酸代谢等体内过程的回调可能与雷公藤内酯酮配伍甘草的减毒机制有关,在这些代谢途径的协同作用下,降低了雷公藤内酯酮的毒性。另外还有 3 个结构未知减毒生物标记物回调,有待进一步研究确认。本文为从内源代谢干预层面探讨甘草对雷公藤内酯酮的减毒作用机制及有毒中药配伍减毒机制的研究提供了新思路。

[参考文献]

[1] 吕丽萍,万军梅,王凤娟. 雷公藤内酯酮对炎症及免疫功能的影响[J]. 中国医院药学杂志,2006,6(6): 695-697.

[2] 王岚,叶惟三,惠玲,等. 雷公藤内酯酮的雄性抗生育作用及其作用机制[J]. 中国医学科学院学报,2000,22(3):223-226.

[3] 虞海燕,秦万章. 雷公藤活性单体的筛选及毒性研究[J]. 浙江中医学院学报,2000,24(2):70-71.

[4] 李涯松,童培建,马红珍,等. 甘草对雷公藤治疗类风湿性关节炎的减毒增效作用[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(12):1117-1119.

[5] 李玉洁,王强状,郑晓俊. 雷公藤治疗类风湿性关节炎的机制研究现状[J]. 中国药师,2004,7(8): 639-641.

[6] 杜佳林,崔明昊,苏忠伟,等. 雷公藤与甘草配伍对大鼠生化指标的影响[J]. 实用中医内科杂志,2008,22(5):71-72.

[7] 张锐,李青,刘芳,等. LC-MS/MS 法研究甘草对雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):151-157.

[8] 朱建华. 中西药物相互作用[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2006:11.

[9] 夏成云,高月,周京国,等. 大戟配伍甘草对大鼠肝功能及肝脏微粒体中 CYP3A2 的影响[J]. 中国中医急症,2006,15(9):1013-1015.

[10] 刘瑞媛,叶华,谢婷,等. 代谢组学及其在药物毒性评价中的应用[J]. 生命的化学,2010,30(5):774-775.

[11] 王广基,查伟斌,郝海平,等. 代谢组学技术在中医药关键科学问题研究中的应用前景分析[C]. 南京:中国天然药物研究与发展论坛,2008.

[12] Richard D B, Sun J C, Laura K S. Metabolomics approaches for discovering biomarkers of drug-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity [J]. Toxicol Appl Pharmacol,2010,243(2):154-166.

[13] 刘建群,刘一文,王雪梅,等. 甘草对雷公藤甲素与雷公藤内酯酮体内代谢成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(13):169-173.

[14] 杨延辉,肖春玲. 泛酸的功能和生物合成[J]. 生命的化学,2008,28(4):448-452.

[15] 沈耕荣,罗振辉,赵国明. 色氨酸代谢异常在肝昏迷发病机制中的地位[J]. 国外医学:消化系疾病分册,1984,22(4):195-197.

[16] 曾民德,江绍基. 肝病与卟啉代谢紊乱[J]. 国外医学:内科学分册,1980,7(9):391-395.

[责任编辑 刘德文]