·毒理·

山豆根水煎液致大鼠亚急性肝脏毒性研究

陈龙，吴谦，耿娅，张泽安，邓中平*
(上海中医药大学药物安全评价研究中心,上海 201203)

[摘要] **目的**:给予质量可控的山豆根(RRST)水煎液致大鼠肝脏毒性,并探讨其毒性作用机制。**方法**:采用代表性好、来源固定的药材,取山豆根饮片加 6 倍量水,浸泡 30 min,武火煮沸,换文火煎煮 60 min,共煎煮 2 次,合并 2 次的滤液浓缩至生药 2 g·mL^{-1},得山豆根水煎液储备液,并对其苦参碱及氧化苦参碱进行测定,对其质量进行控制。动物实验:选用 Wistar 大鼠 30 只,随机分为空白对照组(灌胃给予蒸馏水)、阳性对照组(灌胃给予 10% CCl_4)、低剂量组(灌胃给予 1 g·kg^{-1}山豆根水煎液)、中剂量组(灌胃给予 4 g·kg^{-1}山豆根水煎液)和高剂量组(灌胃给予 16 g·kg^{-1}山豆根水煎液),每组 6 只。连续给药 14 d,第 15 天 ip 25% 乌拉坦麻醉,腹主动脉取血,离心取血清测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil)、总胆汁酸(TBA),采用酶联免疫吸附法(ELISA)法测定炎症因子白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子(TNF-α)。摘取肝脏,称重,计算脏器指数,病理制片,进行组织病理学检查。取部分肝组织加冷生理盐水制成 10% 肝匀浆,离心,取上清液,测定肝组织中的超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)活性,丙二醛(MDA)含量。**结果**:大鼠连续给予不同剂量山豆根水煎液 7 d 后,高剂量组出现活动减少,四肢无力;14 d 后,与空白对照组相比,高剂量组 ALT,ALP,TBA 值升高($P<0.05$),病理组织学检查发现高剂量组的肝细胞肿大,并伴有炎症浸润。高剂量组及阳性对照组的 IL-6,TNF-α 含量升高($P<0.05$ 及 $P<0.01$),SOD 活性降低,MDA 含量升高($P<0.05$),SOD/MDA 含量显著降低($P<0.01$)。**结论**:山豆根具有肝脏毒性,给予大鼠 16 g·kg^{-1}山豆根水煎液可导致明显的肝损伤,且其损伤机制与炎症因子的作用和脂质过氧化有关,与四氯化碳的肝毒性具有一定的相似性。

[关键词] 山豆根;肝脏毒性;炎症因子;脂质过氧化
[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)18-0293-05
[doi] 10.11653/syfj2013180293

Rat Subacute Hepatotoxicity Induced by Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma

*CHEN Long, WU Qian, GENG Ya, ZHANG Ze-an, DENG Zhong-ping**
(*Center for Drug Safety Evaluation, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the hepatic injury induced by multiple administration of controlled Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma (STRR) in rats and its toxic mechanisms. **Method**: The quality of extract of STRR was controlled by purchasing the herbs from the same source and the extraction: 1 hour of extraction, 6 times amount of water, and twice extraction. Then the extract was used in animal experiment. The rats were divided randomly into 5 groups: blank control group, the extrad-STRR low dose group (1 g·kg^{-1}), medium dose group (4 g·kg^{-1}), high dose group (16 g·kg^{-1}) and positive control group (10% CCl_4). The rats were given the corresponding extract by gavage for 14 days. The toxic effect and body weight of rats were

[收稿日期] 20130427(001)
[基金项目] 国家科技重大专项课题(2011ZX09301-009,2012ZX0905001-002);上海市教委预算内项目(09JW18)
[第一作者] 陈龙,硕士研究生,从事中药毒理学研究,Tel:021-51323053,E-mail:chenlongglp@163.com
[通讯作者] *邓中平,研究员,博士生导师,从事中药新药及其安全性评价研究,Tel:021-51322395,E-mail:dzp@shutcm.edu.cn

observed. After last administration, the rats were anaesthetized by 25% urethane, and blood was collected from aorta abdominalis, then the liver function and tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin (IL) -6, IL-10 in serum was detected. The livers were collected and weighed, organ index was calculated. The hepatic histopathology was examined. The value of superoxide dismutase (SOD), malanyldiadehyde (MDA), GSH in liver was investigated. **Result**: After administration of STRR for 7 days, reduced locomotor activity of the rats in high dose group was found. Compared with blank control group, the level of ALT, ALP, TBA increased significantly in high dose group and positive control group ($P<0.01$ or $P<0.05$) after 14 day of administration. Hepatocyte swelling and inflammatory cell infiltrate were evident in high dose group. The organ index of liver in high dose group increased significantly. The level of IL-6, TNF-α and the content of MDA, GSH also increased significantly in high dose group. The content of SOD in liver and SOD/MDA ratio decreased significantly in high group. **Conclusion**: Liver injury in rats was induced after administration of large dose of STRR decoction. Oxidative stress, inflammation may be one of the hepatic toxic mechanisms, and the mechanisms is similar to the CCl_4 to some extent.

[**Key words**] STRR; hepatic injury; oxidative stress; inflammatory factor

山豆根为豆科植物越南槐 *Sophora tonkinensis* Gagnep 的干燥根和根茎,主要分布于广西、广东、贵州、江西等省,药性苦寒,归肺、胃经,具有清火、解毒、消肿、止痛之功效[1]。临床上常用于咽喉、牙龈肿痛,湿热黄疸,肝炎肝癌等。近年来发现其具有一定的肝脏毒性[2-3],然而有关报道和本实验室前期研究均显示,由于产地、制备工艺不同导致其肝脏毒性的发生特点不尽相同。为进一步探讨山豆根的毒性及其物质基础,本实验采用统一来源药材,运用正交设计优化煎煮工艺的方法,对山豆根水煎液质量进行控制,通过给予大鼠不同剂量的山豆根水煎液,研究其亚急性肝脏毒性,并对其毒性机制进行了初步的探讨。

1 材料

1.1 药物 山豆根(Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma)饮片,购于四川新荷花饮片有限公司,产地广西,批号 1105115。

1.2 动物 Wistar 大鼠,清洁级,雄性,120~140 g,30 只,由上海斯莱克实验动物有限公司提供,许可证号 SCXK(沪)2007-0005,动物饲养于清洁级饲养室,期间自由饮水、摄食,室温 20~25 ℃,湿度 40%~70%,光照周期 12 h/12 h。

1.3 试剂 苦参碱对照品(批号 01-2011),氧化苦参碱对照品(批号 091110)均购于国家对照品中心。丙氨酸转氨酶 (ALT)试剂盒(R1,批号 J922;R2,批号 J917)、天冬氨酸转氨酶(AST) 试剂盒(R1,批号 j923;R2,批号 J917)、碱性磷酸酶(ALP) 试剂盒(R1,批号 KM676;R2,批号 KH308)、总胆红素(TBil) 试剂盒(R1,批号 F915;R2,批号 B915)和总胆汁酸(TBA)试剂盒(R1,批号 100303;R2,批号 100303)均由日本世诺临床诊断品株式会社提供。大鼠白细胞介素 6(IL-6)酶联免疫分析试剂盒,大鼠白细胞介素 10(IL-10)酶联免疫分析试剂盒(批号 20120807),大鼠肿瘤坏死因子 α(TNF-α)酶联免疫分析试剂盒(批号 20120807)和金属硫蛋白(MT)酶联免疫试剂盒(批号 20120807)均购于上海基尔顿生物制剂有限公司。丙二醛(MDA,批号 20120813)检测试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD,批号 20120813)检测试剂盒、谷胱甘肽(GSH)(批号 20120813)等检测试剂盒(均购自于南京建成生物工程研究所)。

1.4 仪器 日立 7080 全自动生化分析仪(日本日立贸易有限公司);2-16K 冷冻离心机(美国,Sigma 公司),AR2130 电子天平(奥豪斯国际贸易有限公司);Waters Alliance e2695 高效液相色谱仪,2998 光电二极管矩阵检测器(美国,Waters 公司);Empower 2 软件。BX51/BX52 型显微镜(日本,奥林巴斯光学株式会社);全能型脱水机(徕卡公司)。

2 方法

2.1 山豆根水煎液的制备 取山豆根饮片加 6 倍量水,浸泡 30 min,武火煮沸,换文火煎煮 60 min,共煎煮 2 次,合并两次的滤液浓缩至生药 2 g·mL^{-1},即得山豆根水煎液储备液。临用前,用蒸馏水配制成所需浓度。

2.2 山豆根及其水煎液的质量控制 参考 2010 年版《中国药典》,运用 HPLC 检测山豆根及其水煎液中苦参碱及氧化苦参碱的含量。

2.2.1 色谱条件 Phenomenex Gmini C_{18} 柱(4.6

mm×250 mm,5 μm),流动相:乙腈(A)和水(B,含0.1%三氟乙酸),梯度洗脱:在 50 min 内 A 由 3%变为 90%,流速为 1 mL·min^{-1},柱温为 25 ℃,检测波长为 210 nm,进样量 10 μL。

2.2.2 对照品的配制 精密称取 苦参碱对照品及氧化苦参碱对照品,各配制成 500 mg·L^{-1}的对照溶液,并将对照溶液稀释成:400,300, 200,100,50,10,5,1,0.5,0.1 mg·L^{-1}备用。

2.2.3 药物的处理 山豆根饮片打粉,加入 12 倍量的 95% 乙醇,静置过夜(12 h)。超声 30 min,取滤液,过 0.22 μm 的微孔滤膜即得用于 HPLC 测定的样。取山豆根水煎液 1 mL 加甲醇稀释至 50 mL,超声 30 min,静置 30 min,取上清液滤过 0.22 μm 的微孔滤膜,即得用于 HPLC 测定的样品。

2.3 动物实验

2.3.1 动物分组 大鼠 30 只,随机分为 5 组,即空白对照组,阳性对照组,山豆根低、中、高剂量组,空白对照组灌服蒸馏水,阳性对照组灌服 CCl_4(1 mL·kg^{-1}),山豆根组灌服相应剂量的山豆根水煎液低、中、高剂量组(按生药量计为 1,4,16 g·kg^{-1})。

2.3.2 生物样品的处理 动物 ig 给药 14 d,于第 15 天腹主动脉取血,离心,取血清,检测生化指标。摘取肝脏,冷生理盐水洗去污血,切取肝大叶放入 10% 福尔马林用于做病理切片,剩余肝脏加冷生理盐水制成 10% 的肝组织匀浆,离心取上清,备用。

2.3.3 临床生化的检查 用全自动生化分析仪检测 ALT,AST,TBiL,ALP,TBA 的含量。

2.3.4 肝组织炎症因子的检测 运用 ELISA 方法,检测山豆根水煎液对大鼠肝组织中 IL-6,IL-10,TNF-α 的影响。

2.3.5 肝组织脂质过氧化的检测 根据相关试剂盒的说明,对大鼠肝组织中的 MDA,SOD,GSH 的含量进行检测,并计算 SOD/MDA。

2.3.6 病理学检查 取肝大叶,中性福尔马林固定,常规 HE 染色,光学显微镜下观察其组织病理学变化。

2.4 统计学处理 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 SPSS 15.0 软件进行统计处理,计数资料采用单因素方差分析进行多组间比较,$P<0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 山豆根水煎液的制备及其质量控制 本实验中选用的批次为 1105115 的山豆根的苦参碱、氧化苦参碱总量为 1.04%,水煎液中的总量为 0.79%,均符合 2010 年版《中国药典》规定。

3.2 动物体重变化 给药前动物的体重分别为:空白对照组(177.3±9.4) g,CCl_4 组(184.5±14.7) g,山豆根水煎液低、中、高剂量组依次为(177.3±14.7),(172.5±11.9),(180±10.2) g;给药 14 d 后空白对照组体重为(208.7±17.7) g,CCl_4 组(204.8±15.2) g,山豆根水煎剂低、中、高剂量组依次为(215.3±12.3),(198.2±22.0),(183.8±17.4) g,随给药剂量加大,体重呈下降趋势。给药 7 d 后,高剂量组动物出现活动减少,粪尿增多等现象,持续至 14 d。

3.3 对血清 ALT,AST,TBiL,ALP,TBA 指标的影响 给药 14 d 后,与空白对照组相比,山豆根水煎液高剂量组 ALT,ALP,TBA 升高($P<0.05$),见表 1。

表 1 山豆根水煎液对大鼠肝功能的影响($\bar{x} \pm s$,$n=6$)

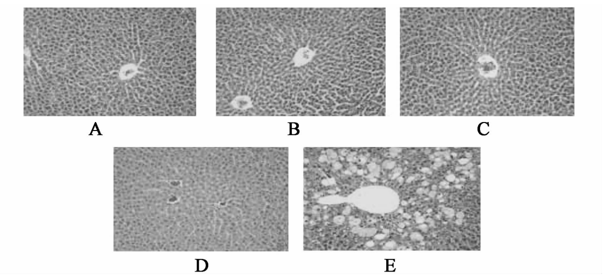
组别	剂量/g·kg^{-1}	ALT/U·L^{-1}	AST/U·L^{-1}	TBIL/μmol·L^{-1}	ALP/U·L^{-1}	TBA/μmol·L^{-1}
空白对照	–	35.1±4.1	196.5±16.5	0.31±0.07	293.7±27.4	11.4±1.3
CCl_4 3)	1	511.3±185.4 1)	704.1±146 1)	1.31±0.30 1)	548.5±22.6 1)	48.6±10.5 1)
山豆根	1	43.0±3.8	176.3±5.8	0.32±0.09	378.4±32.6 1)	10.4±1.8
	4	55.0±4.9	183.3±11.4	0.33±0.07	353.1±10.0	15.2±2.6
	16	64.2±13.0 1)	178.3±23.8	0.28±0.10	396.1±28.6 1)	20.5±3.3 1)

注:与空白对照组比较 1) $P<0.05$, 2) $P<0.01$; 3) 剂量单位为 mL·kg^{-1}(表 2~3 同)。

3.4 肝脏脏器指数及病理学变化 在给药 14 d 后,山豆根水煎液高剂量组大鼠脏器指数升高,与空白对照组相比具有统计学差异($P<0.05$)见表 2。病理组织学检查发现,光镜下空白对照组、低、中剂量组的肝组织未见明显异常,而山豆根水煎液高剂量组肝小叶中心区细胞有中度细胞肿大,CCl_4 组肝细胞严重坏死,并伴有气球样变性。见图 1。

3.5 对肝组织中炎症因子的影响 与空白对照组相比,山豆根水煎液中、高剂量组及 CCl_4 组 IL-6,TNF-α 上升具有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$),IL-10 的含量显著降低($P<0.05$),见表 2。

3.6 对肝组织氧化应激的影响 与空白对照组比



A. 空白对照；B. 山豆根 1 g·kg⁻¹组；C. 山豆根水煎液 4 g·kg⁻¹组；D. 山豆根水煎液 16 g·kg⁻¹组；E. CCl_4 1 mL·kg⁻¹组

图 2 山豆根水煎液对肝脏组织形态的影响（×200 倍）

较，山豆根高剂量组和 CCl_4 组的大鼠肝组织中 SOD 显著下降（$P<0.05$），MDA 显著上升（$P<0.01$），SOD/MDA 显著下降（$P<0.01$）。见表 3。

4 讨论

药物性肝毒性一直是药物安全性评价研究的重点之一，尤其是近年来中药的药物肝毒性越来越受到关注，山豆根作为一种常用中药，近年来也发现其具有一定程度的肝毒性，在使用了大剂量情况下的山豆根水煎液后能造成大鼠急性的肝损伤[3-4]。然而文献和本课题组前期试验都发现由于来源，和制备工艺不同山豆根水煎液的肝毒性也存在着差异，其中以水提工艺毒性最为明显[5-6]，另外本课题组发现在煎煮过程中氧化苦参碱会转化为苦参碱，故对山豆根水煎液质量进行控制是进行毒性实验的重要的先决条件。所以本课题组在进行毒性实验之前，选用同一来源的山豆根药材进行实验，并对水煎液工艺进行优化，对其主要成分苦参碱和氧化苦参碱的含量进行控制，从而得到质量稳定的水煎液。另外，之前文献及实验并未提示山豆根肝毒性具有性别差异，本着动物实验"3R"原则，故选用雄鼠进行动物实验。动物实验结果显示在给于工艺优化后的该山豆根水煎液，（16 g·kg⁻¹）7 d 后，大鼠出现活动减少，四肢无力等症状，14 d 后山豆根高剂量组的 ALT，ALP，TBA 值升高。山豆高剂量组大鼠脏器指数升高，观察病理切片，高剂量组肝小叶中心区细胞有中度细胞肿大。说明多次给予大鼠高剂量的山豆根水煎液确实会造成其肝脏损伤。

表 2 山豆根水煎液对大鼠肝脏炎症因子的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	剂量/g·kg⁻¹	IL-6/ng·L⁻¹	TNF-α/ng·L⁻¹	IL-10/ng·L⁻¹	肝脏指数
空白对照	–	11.83 ± 1.37	16.59 ± 2.56	9.88 ± 1.23	0.029 ± 0.002
CCl_4 3)	1	15.83 ± 1.67 1)	29.11 ± 3.68 2)	6.40 ± 0.88 1)	0.043 ± 0.007 2)
山豆根	1	12.4 ± 1.25	16.91 ± 1.40	7.72 ± 1.16	0.030 ± 0.002
	4	15.23 ± 1.73 1)	25.99 ± 3.34 2)	7.17 ± 1.15 1)	0.030 ± 0.001
	16	15.45 ± 1.29 1)	26.03 ± 4.82 2)	6.32 ± 0.98 1)	0.037 ± 0.001 1)

表 3 山豆根水煎液对大鼠肝脏脂质过氧化的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	剂量/g·kg⁻¹	SOD/U·mg⁻¹	MDA/μmol·g⁻¹	SOD/MDA
空白对照	–	233.6 ± 17.9	1.41 ± 0.27	170.3 ± 30.5
CCl_4 3)	1	246.5 ± 15.1	3.76 ± 1.27 1)	76.3 ± 40.6 2)
山豆根	1	216.6 ± 34.5	1.56 ± 0.48	148.3 ± 45.2
	4	220.3 ± 32.6	2.31 ± 1.61	122.2 ± 53.6
	16	196.8 ± 8.4 1)	2.69 ± 0.91 1)	79.8 ± 25.1 2)

中药所致肝损伤的主要机制之一为过氧化损伤[7]，自由基堆积，一部分自由与肝细胞膜系统结合，产生过氧化脂质，导致肝细胞膜及亚微结构损伤，影响肝正常代谢[8]。其主要指标有 MDA，SOD，GSH 等。另外 TNF-α 是一种具有多种生物活性的多肽调节因子，其即可直接损伤肝细胞，又能参与肝脏的炎症反应。IL-6 也是炎症反应中的重要因子，其在急、慢性肝损伤中可呈现高水平的表达[9-10]。与IL-6相反，IL-10 是一种抑炎症因子，其可通过抑制各种促炎症因子的生成，从而降低肝细胞的炎症浸润，从而保护肝细胞。本实验给予大鼠山豆根水煎液 14 d 后，高剂量组和阳性对照组的 SOD 降低，MDA 升高，与对照组相比，均呈显著差异。中剂量、高剂量及阳性组的 IL-6 和 TNF-α 含量升高，而 IL-10 的含量降低，且均具有统计学意义，并且呈一定的剂量关系。本次实验用 CCl_4 为阳性对照物，可以发现，阳性对照组在氧化应激及炎症反应的指标与高剂量的山豆根水煎液组有相似的升高，推测山豆根所致肝毒性和 CCl_4 可能部分相似，其机制还有待

雄黄肾脏毒性的病理形态学特征

高双荣[1],梁爱华[1*],戴宝强[1],王丽芳[1],李桂琴[1],曹春雨[1],刘婷[1],李春英[1],易艳[1],王海林[1],郝然[1],赵雍[1],回连强[1],夏晶[2],曹帅[2],李丽敏[2],季申[2]

(1. 中国中医科学院中药研究所,北京 100700; 2. 上海市食品药品检验所,上海 201203)

[摘要] **目的**:研究反复灌胃给予雄黄后,大鼠肾脏毒性的病理形态学特征,为临床安全、有效地使用雄黄提供科学依据。**方法**:随机将大鼠分为对照组和雄黄 0.01,0.04,0.17 $g \cdot kg^{-1}$ 剂量组。各剂量组均每日灌胃给药 1 次,对照组给予高纯水,连续 3 个月。于给药后 1,2,3 个月和停药 1,2 个月后,计算肾脏指数,测定血清葡萄糖(GLU)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)及尿蛋白等,并观察肾组织病理形态学变化。**结果**:连续灌服雄黄≥0.01 $g \cdot kg^{-1}$ 3 个月或 0.17 $g \cdot kg^{-1}$ 2 个月,肾组织出现不同程度的细胞肿胀,胞浆空泡变性,核固缩、溶解及血管扩张、充血等病变,近曲小管较肾小球损伤严重,病变呈现明显的量-时-毒关系,血 BUN、GLU、尿蛋白也相应增高。停药 1 个月后,除 0.17 $g \cdot kg^{-1}$ 剂量组有 66.7% 的肾小管轻度水肿、变性外,其余各组未见明显病变。**结论**:大鼠连续灌服雄黄≥0.01 $g \cdot kg^{-1}$ 3 个月或 0.17 $g \cdot kg^{-1}$ 2 个月对大鼠肾脏病理学产生明显影响,尤其对肾脏近曲小管的损伤作用较为明显,停药后肾脏病变逐渐恢复至正常。

[关键词] 雄黄; 肾脏; 毒性; 病理

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)18-0297-05

[doi] 10.11653/syfj2013180297

Morphological Characteristics of Kidney Toxicity in Realgar

GAO Shuang-rong[1], *LIANG Ai-hua*[1*], *DAI Bao-qiang*[1], *WANG Li-fang*[1], *LI Gui-qin*[1], *CAO Chun-yu*[1], *LIU Ting*[1], *LI Chun-ying*[1], *YI Yan*[1], *WANG Hai-lin*[1], *HAO Ran*[1], *ZHAO Yong*[1], *HUI Lian-qiang*[1], *XIA Jing*[2], *CAO Shuai*[2], *LI Li-min*[2], *JI Shen*[2]

[收稿日期] 20130411(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81001692);国家"十一五"科技支撑计划项目(2006BAI55B02-03);国家科技重大专项(2009ZX09301005);中国中医科学院自主选题项目(ZZ03046)

[第一作者] 高双荣,硕士,助理研究员,从事病理学工作,Tel:010-84252805-2231,E-mail:rdou8@ sohu. com

[通讯作者] * 梁爱华,博士,研究员,从事药理学工作,Tel:010-64288601,E-mail:liangaihua@ sina. com

进一步的研究。

[参考文献]

[1] 李家实. 中药鉴定学[M]. 上海:上海科技出版社,1998:111.

[2] 盛云华,李峰杰,周琦,等. 山豆根对小鼠的急性肝毒性及其病理形态学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):144.

[3] 忻耀杰,滕磊. 山豆根对 SD 大鼠的毒性实验研究[J]. 中医耳鼻咽喉科学研究杂志,2010,9(3):47.

[4] 李峰杰,姚广涛,金若敏,等. 山豆根致大鼠肝毒性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(18):190.

[5] 杨倩,郑丽娜,谢元璋,等. 山豆根不同组分对小鼠急性肝毒性"量-时-毒"关系研究[J]. 中国药物警戒,2010,7(7):385.

[6] 孙蓉,李素君, 李晓宇. 不同乙醇提取工艺对山豆根急性毒性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(17):193.

[7] 姚光弼. 肝脏损伤的机制[J]. 中华消化杂志,1998,18(4):235.

[8] 赵建国,周先保,张金柱. 肝损伤 96 例诊治体会[J]. 中国医药导报,2008,8(3):146.

[9] 吴惠文,郝晋慧. 大蒜素对大鼠肝损伤细胞因子保护作用[J]. 中国公共卫生,2007,23(5):539.

[10] 吴娜,蔡光明,何群. 氧化应激与肝脏损伤[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(29):3310.

[责任编辑 聂淑琴]