

罗汉果甜苷保肝作用实验研究

肖刚^{1*}, 王勤²

(1. 右江民族医学院临床学院, 广西 百色 533000; 2. 广西中医药大学药学院, 南宁 530001)

[摘要] 目的:研究罗汉果甜苷(mogroside, Mog)的保肝作用。方法:将 72 只小鼠随机分成 6 组:正常对照组、模型组、联苯双酯(BPD)组($0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、Mog 高、中、低剂量组($1.5, 0.75, 0.38 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。除正常组和模型组外,其余小鼠每日 ig 给药 1 次,共 7 d,末次给药 1 h 后各给药组及模型组腹腔注射(ip) $0.08\% \text{ CCl}_4$ 1 次($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)。造模后 12 h,采血测定血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)含量,并观察肝组织病理变化;另取 72 只 Wistar 大鼠,随机分成 6 组:正常对照组、模型组、联苯双酯(BPD)组($0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、Mog 高、中、低剂量组($0.8, 0.4, 0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。除正常对照组外,其他大鼠按 $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ (首次 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)皮下注射(sc) $25\% \text{ CCl}_4$ 每周 2 次,连续 8 周,造成慢性肝损伤,观察罗汉果甜苷对大鼠血清 ALT, AST 活性、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP)、羟脯氨酸(Hyp)含量,肝组织超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH-Px)活性及丙二醛(MDA)含量的影响,观察罗汉果甜苷对肝组织转化生长因子 β_1 表达的影响及对肝组织病理变化的影响。结果:罗汉果甜苷对 CCl_4 诱导小鼠急性肝损伤,可降低血清中 ALT, AST 活性,明显减轻肝组织病理变化程度;对 CCl_4 所致大鼠慢性肝损伤,罗汉果甜苷可降低血清中 ALT, AST 活性;降低 HA, PⅢNP, Hyp 含量;升高肝组织 SOD, GSH-Px 活性;降低肝组织 MDA 含量;抑制肝组织转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 的表达,并明显减轻肝组织病理变化程度。结论:罗汉果甜苷对 CCl_4 所致小鼠急性肝损伤有保护作用;对 CCl_4 所致大鼠慢性肝损伤有防治作用,并有一定的抗肝纤维化作用。

[关键词] 罗汉果甜苷; 急性肝损伤; 慢性肝损伤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0196-05

Experiment Study on the Hepatoprotective Effect of Mogrosides

XIAO Gang^{1*}, WANG Qin²

(1. School of Clinical Medicine, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, China;
2. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] **Objective:** To study the hepatoprotective effect of mogrosides (Mog). **Method:** Seventy-two mice were randomly divided into six groups: the normal group, the model group, bifendate (BPD) group ($0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), high dose Mog group ($1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), middle dose Mog group ($0.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and low dose Mog group ($0.38 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$). Except for normal group and model group, the other mice were orally administered corresponding drugs once per day for seven days. After the last administration, the treated groups and model group were ip given $0.08\% \text{ CCl}_4$ ($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) once to produce acute liver injury. The serum was collected after 12 h to detect level of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and the histological changes of liver were observed. Seventy-two Wistar rats were randomly divided into six groups: the normal group, the model group, BPD group ($0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), high-dose Mog group ($0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), middle-dose Mog group ($0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and low-dose Mog group ($0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$). Except for normal group the other rats were sc $25\% \text{ CCl}_4$ ($2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) once every two week for eight weeks to establish chronic liver injury (the first time sc $25\% \text{ CCl}_4$ $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$). The effects of Mog on the activities of ALT and AST, the content of hyaluronic acid (HA), procollagen III N-terminal peptide (PⅢNP), hydroxyproline (Hyp) in serum, the activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), the content of malondialdehyde (MDA) in liver tissue was observed. The effect of Mog on

[收稿日期] 20120822(004)

[基金项目] 广西省自然科学基金项目(桂科自 0229042);广西省教育厅课题(桂教科研[2009]25 号)

[通讯作者] *肖刚,药理学讲师,从事生化药理研究, Tel:13737687457, E-mail: xiaogang_7954@163.com

transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) expression in liver tissue was observed and the histological changes of liver were detected. **Result:** Mog could inhibit the increasing in ALT and AST in serum of the acute hepatic injury induced by CCl_4 , and decrease the degree of the histological changes of liver. Mog could significantly decrease the elevation of serum ALT and AST activities, decrease the content of HA, P III NP, Hyp in serum; increase the activities of SOD and GSH-Px in liver tissue and decrease the content of MDA in liver tissue in the CCl_4 -induced chronic liver injury in rat. Mog could inhibit the expression of TGF- β_1 and decrease the degree of the histological changes of liver in the CCl_4 -induced chronic liver injury in rat. **Conclusion:** Mog showed protective effect on mice with acute hepatic injury; Mog can protect liver function from the chronic hepatic injury induced by CCl_4 and has obvious effects of contradicting hepatic fibrosis in rat.

[**Key words**] mogrosides; acute hepatic injury; chronic liver injury

罗汉果 *Siratia grosvenorii* (Swingle) C. Jeffrey, 为葫芦科植物罗汉果的果实,性凉,味苦,无毒,归肺、大肠经,具有润肺止咳、凉血滑肠之功效,用于治疗肺火燥咳、咽痛失音、肠燥便秘等^[1]。罗汉果甜苷是罗汉果中的主要甜味成分,罗汉果甜苷的生产工艺已经成熟,但市场需求有限,本实验研究罗汉果甜苷的保肝作用,为开发罗汉果应用新领域,提高罗汉果的经济效益提供理论依据。

1 材料

1.1 药品及试剂 罗汉果甜苷(Mog,桂林兴达制药有限责任公司,批号 041022),联苯双脂(BPD,北京协和制药厂,批号 04060109), CCl_4 (上海长江化工厂生产,批号 8807107),丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20050406),谷胱甘肽(GSH-px)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20050410),超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20050708),羟脯氨酸(HyP)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20050409),透明质酸(HA)放射免疫分析试剂盒,(上海海研医学生物技术有限公司,批号 20051006),Ⅲ型前胶原氨基端肽(P III NP)放射免疫分析试剂盒(北京北方生物技术研究所,批号 20051106),兔抗大鼠 TGF- β_1 抗体(Rabbit anti-TGF- β_1 ,福州迈新生物技术开发有限公司,批号 51204238A2)。

1.2 动物 普通级昆明种小鼠,体重(20 ± 2)g,广西中医学院实验动物中心提供,合格证号桂医动字第 11004;清洁级 Wistar 大鼠,体重(200 ± 20)g,广西医科大学实验动物中心提供,许可证号(桂)(动)许字 2000 第 001 号。

1.3 仪器 BP211D 型 1/万电子天平(德国, Sartorius 公司),YKH-1 型液体快速混合器(江西医

疗器械厂),JY92-2D 型超声波细胞粉碎机(宁波新芝科器研究所),Biofuge Stratos 型高速低温离心机(德国, Heraeus 公司);Agilent 8543 紫外-可见分光光度计(美国 UV-Vis)。

2 方法

2.1 对 CCl_4 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用 昆明种小鼠 72 只,随机分成 6 组:正常组、模型组、BPD 组、Mog 高剂量组、Mog 中剂量组、Mog 低剂量组。Mog 高、中、低剂量组每天 ig Mog 1 次,剂量依次为 $1.5, 0.75, 0.38 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$;阳性药对照组每天 ig BPD $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 1 次,正常组及模型组每天 ig 蒸馏水 $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 1 次,连续 7 d,末次给药 1 h 后(正常对照组除外)各组小鼠腹腔注射(ip) $0.08\% \text{ CCl}_4$ 花生油溶液(1 周前配制好),剂量为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,禁食不禁水,12 h 后眼眶取血,全血静置 2~3 h,见有血清析出后离心($4\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$)分离血清,测定 ALT,AST 活性。取肝大叶,10% 甲醛固定,HE 染色作病理学检查^[2]。

2.2 对 CCl_4 诱导大鼠慢性肝损伤保护作用 Wistar 大鼠,随机分成 6 组,每组 12 只:正常组、BPD 组、模型组、Mog 高、中、低剂量组。实验期间除正常对照组外,各组大鼠按 $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ (首次 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)背部皮下注射 $25\% \text{ CCl}_4$ 花生油溶液,每周 2 次,连续 8 周。每周称重 2 次,并依次调整药物和 CCl_4 的剂量。自造模之日起,模型组、正常对照组 ig 去离子水,Mog 高、中、低剂量组分别 ig Mog $0.8, 0.4, 0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,阳性药对照组 ig $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ BPD,给药量为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,每日 1 次,连续 8 周。末次给药 24 h 后,蛙板固定大鼠,股动脉放血处死,取血前 12 h 禁食不禁水^[2]。分离血清,低温保存;取同一部位肝组织制成 10% 的匀浆,所有指标检测均用美国 Agilent8543 紫外-可见分光光度计检测;检测均按试剂盒说明进行;取肝大叶,4% 多聚甲醛固定,免疫

组化测定肝组织转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 表达, 常规病理切片, HE 染色作病理学检查。

2.3 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, 两组间均数差异用 t 检验。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对 CCl_4 诱导小鼠急性肝损伤血清 ALT, AST 的影响 肝损伤模型组血清 ALT, AST 与空白组比较明显升高, $P < 0.01$ 。说明模型建立成功。与模型组比较 BPD 组、Mog 高、中剂量组能显著降低 CCl_4 急性肝损伤小鼠血清中 ALT, AST 水平 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 Mog 对 CCl_4 诱导小鼠急性肝损伤

血清 ALT, AST 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$) $U \cdot L^{-1}$

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	ALT	AST
正常	-	87.40 \pm 7.71 ²⁾	82.70 \pm 12.17 ²⁾
模型	-	293.12 \pm 10.23	168.32 \pm 11.71
BPD	0.6	250.91 \pm 5.82 ²⁾	97.94 \pm 13.41 ²⁾
Mog	1.5	268.63 \pm 10.64 ²⁾	101.14 \pm 16.92 ²⁾
	0.75	273.40 \pm 9.56 ¹⁾	154.07 \pm 15.62 ¹⁾
	0.38	287.92 \pm 15.84	156.25 \pm 13.81 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.05$ (表 2~3 同)。

3.2 对 CCl_4 诱导小鼠急性肝损伤肝组织病理学影响 光学显微镜下可观察到正常对照组小鼠肝组织结构正常, 无变性、坏死等病理改变。模型组肝脏的肝小叶结构模糊、紊乱, 大量肝细胞呈气球样病变及

表 2 Mog 对 CCl_4 诱导大鼠慢性肝损伤血清中 AST, ALT 及肝组织匀浆中 SOD, MDA, GSH-Px 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	AST/ $U \cdot L^{-1}$	ALT/ $U \cdot L^{-1}$	SOD/ $nmol \cdot mL^{-1}$	GSH-Px/ $U \cdot mg^{-1}$	MDA/ $U \cdot mg^{-1}$
正常	-	21.60 \pm 16.20 ²⁾	51.25 \pm 25.24 ²⁾	47.78 \pm 2.87 ²⁾	122.8 \pm 9.07 ²⁾	18.45 \pm 1.73 ²⁾
模型	-	378.30 \pm 99.75	302.11 \pm 76.23	28.69 \pm 7.66	79.07 \pm 17.70	31.38 \pm 3.53
BPD	0.1	72.77 \pm 53.89 ²⁾	112.16 \pm 49.34 ²⁾	46.97 \pm 8.59 ²⁾	108.97 \pm 18.48 ²⁾	23.79 \pm 2.78 ²⁾
Mog	0.8	235.00 \pm 107.69 ²⁾	204.66 \pm 68.60 ²⁾	44.54 \pm 7.37 ²⁾	96.38 \pm 10.78 ²⁾	25.74 \pm 4.61 ²⁾
	0.4	258.00 \pm 169.89 ¹⁾	217.79 \pm 75.32 ¹⁾	38.13 \pm 7.05 ²⁾	94.97 \pm 14.41 ¹⁾	26.53 \pm 8.12 ²⁾
	0.2	288.00 \pm 110.23 ¹⁾	220.50 \pm 99.35 ¹⁾	36.17 \pm 7.88 ¹⁾	91.94 \pm 10.26 ¹⁾	27.23 \pm 4.73 ¹⁾

表 3 Mog 对 CCl_4 诱导大鼠慢性肝损伤血清中 Hyp, HA, P III NP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	HA/ $\mu g \cdot L^{-1}$	Hyp/ $mmol \cdot L^{-1}$	P III NP/ $\mu g \cdot L^{-1}$
正常	-	213.48 \pm 49.34 ²⁾	4.64 \pm 0.75 ²⁾	2.15 \pm 0.33 ²⁾
模型	-	467.41 \pm 67.71	7.25 \pm 1.26	14.25 \pm 1.03
BPD	0.1	339.08 \pm 40.07 ²⁾	5.33 \pm 0.46 ²⁾	12.38 \pm 1.54 ²⁾
Mog	0.8	368.20 \pm 54.74 ²⁾	5.82 \pm 0.67 ²⁾	12.72 \pm 1.44 ²⁾
	0.4	399.67 \pm 31.34 ¹⁾	5.89 \pm 0.69 ¹⁾	13.21 \pm 0.90 ¹⁾
	0.2	406.31 \pm 25.52 ¹⁾	6.23 \pm 0.91 ¹⁾	13.15 \pm 1.30 ¹⁾

萎缩、坏死并伴有炎症细胞浸润。BPD 组及 Mog 各剂量组肝组织损伤均比模型组明显改善 (图 1)。

3.3 对 CCl_4 诱导大鼠慢性肝损伤血清中 AST, ALT 及肝组织匀浆中 SOD, MDA, GSH-Px 的影响 与正常组比较, 模型对照组血清 ALT, AST 水平明显升高, 肝匀浆中 SOD, GSH-Px 水平显著降低; MDA 水平升高, 差异有显著性, $P < 0.01$ 。与模型组比较, BPD 组、Mog 高、中、低剂量组 4 个用药组均能使血清 ALT, AST 水平显著降低, 肝组织匀浆中 SOD, GSH-Px 水平显著升高, MDA 水平显著降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表 2。

3.4 对 CCl_4 诱导大鼠慢性肝损伤血清中 Hyp, HA, P III NP 的影响 与正常组比较, 模型对照组大鼠血清中肝纤维化标志物 Hyp, HA, P III NP 显著增高, $P < 0.01$; 与模型组比较 BPD 组及 Mog 各剂量均能显著降低 CCl_4 慢性肝损伤大鼠血清 Hyp, HA, P III NP 水平 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。说明 Mog 有抗肝纤维化作用。见表 3。

3.5 对 CCl_4 诱导大鼠慢性肝损伤肝组织病理学影响 正常组: 肝小叶结构清晰, 肝索以中央静脉为中心呈放射状排列, 肝细胞膜完整, 未见肝细胞变性、坏死。模型组: 大鼠肝组织正常结构破坏, 胶原纤维含量增加, 并有较明显的纤维隔形成, 肝索排列紊乱, 肝小叶结构明显破坏, 坏死灶较多, 肝细胞明显肿胀变性, 其中多为脂肪变。BPD 组: 部分肝细胞出现水肿及溶解坏死呈散在性分布, 胶原纤维含量

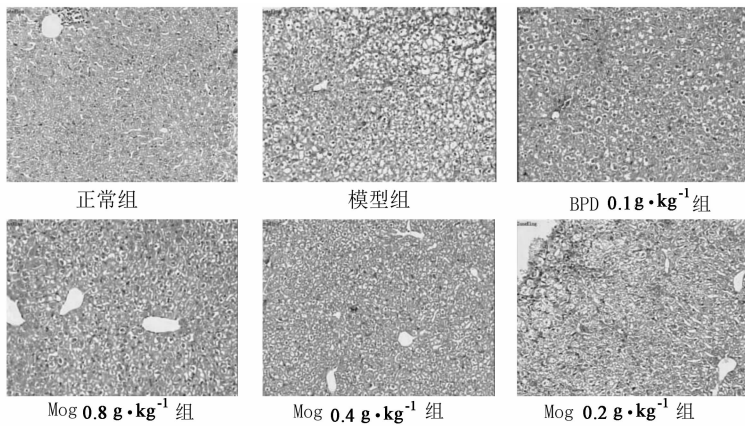


图1 Mog对小鼠 CCl_4 诱导小鼠急性肝损伤肝组织病理学影响(HE $\times 100$)

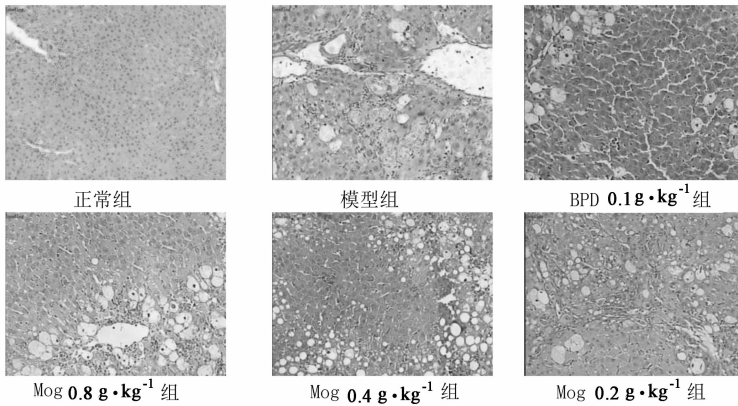


图2 Mog对 CCl_4 诱导大鼠慢性肝损伤肝组织病理学影响(HE $\times 100$)

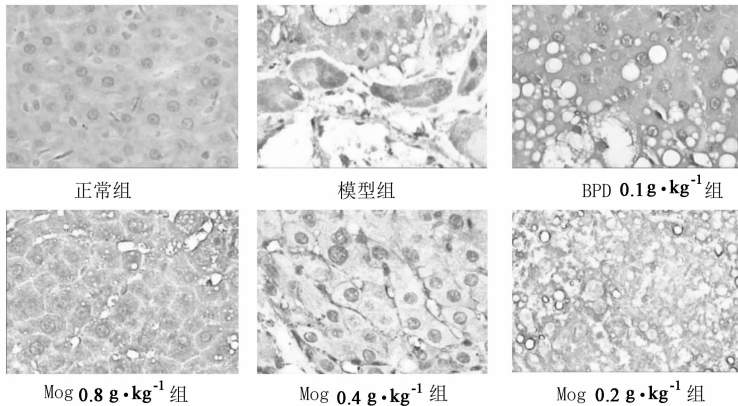


图3 Mog对 CCl_4 诱导大鼠慢性肝损伤 $\text{TGF-}\beta_1$ 表达的影响(免疫组化, $\times 400$)

增加,但很少形成条索分隔肝小叶,肝索结构可见,肝小叶结构基本完整,假小叶极少。汇管区结构基本正常。Mog高、中剂量组:坏死、水肿细胞散在分布;炎性细胞浸润少见。胶原纤维含量增加,但很少形成条索分隔肝小叶,肝索结构可见,肝小叶结构基本完整,假小叶极少。汇管区结构正常;Mog低剂量组:镜下观察,有坏死灶,肝细胞呈脂肪变性,可见炎性细胞浸润,肝索结构不清。纤维增多,偶见纤维隔形成,肝小叶结构破坏(图2)。

3.6 Mog对 CCl_4 诱导大鼠慢性肝损伤 $\text{TGF-}\beta_1$ 表达的影响 $\text{TGF-}\beta_1$ 蛋白在慢性肝损伤大鼠肝组织中广泛分布,尤集中于肝脏汇管区和增生的胶原间质,着色呈均匀的浅棕色至深棕色。肝组织免疫组化检测发现正常大鼠肝组织 $\text{TGF-}\beta_1$ 蛋白表达较少,BPD组和Mog高、中剂量组 $\text{TGF-}\beta_1$ 蛋白表达明显高于正常组,但低于模型组大鼠(图3)。

4 讨论

CCl_4 属于氯化烷烃类化合物,对肝细胞膜有直

接溶解作用, CCl_4 在肝细胞内质网中经细胞色素 P_{450} 依赖性混合功能氧化酶的代谢, 生成活泼的三氯甲基自由基和氯自由基, 从而导致肝细胞损伤坏死, 胞浆转氨酶渗入血液, 血清中转氨酶升高, 其升高在一定程度上反映了肝损伤的程度。如果长期反复多次给予 CCl_4 , 则可导致肝内纤维增生, 并逐渐加重导致慢性肝损伤、肝纤维化甚至形成肝硬化^[2]。 CCl_4 诱导慢性肝损伤、肝纤维化动物模型, 其病理改变与人类肝纤维化形态相似^[3]。

脂质过氧化是 CCl_4 造成肝损伤的主要机制, 肝损伤时脂质过氧化程度与肝损伤的程度是一致的^[4]。HA 是细胞外基质的组成成分, 血中 HA 在肝纤维化早期即显著增加。检测血清 HA, 可反映肝纤维化的程度、活动性, 对肝纤维化的诊断及预后判断有重要临床意义^[4]。肝脏胶原纤维是反映肝纤维化的客观指标, 胶原中 Hyp 含量最高, 测定肝组织中 Hyp 的含量可反映肝纤维化的程度, 在肝纤维化的诊断中有重要意义^[5]。血清 PⅢ NP 水平可以作为检测Ⅲ型前胶原合成情况的指标, PⅢ NP 水平增高, 与肝纤维化呈定量的显著关系, 国外(日本、德国、法国等)20 世纪 80 年代以来一直采用 PⅢ NP 水平作为判定肝纤维化的主要指标^[7]。TGF- β_1 在肝脏中的含量最高、功能最重要, 在肝纤维化的发生中起重要的作用, 它在肝纤维化中扮演重要角色, 不仅能激活肝星状细胞促其产生细胞外基质(ECM), 同时还抑制胶原酶及基质分解、刺激金属蛋白酶抑制剂产生, 抑制基质金属蛋白酶, 使胶原降解减少, 促进肝纤维化^[8-9]。

Mog 为葫芦烷四环三萜类物质, 文献报道该类化合物具有较好的保肝、增强机体免疫作用^[10]。本实验结果显示, Mog 可以降低 CCl_4 诱导小鼠急性肝损伤血清 AST, ALT 水平, 明显减轻肝组织病理损伤程度。Mog 可以降低 CCl_4 诱导大鼠慢性肝损伤血清

AST, ALT, Hyp, HA, PⅢ NP 水平, 升高肝组织匀浆中 SOD, GSH-Px 水平, 降低肝组织匀浆中 MDA 水平, 降低肝组织病理损伤程度, 抑制 TGF- β_1 表达, 提示 Mog 有保肝和抗肝纤维化作用, 其作用机制可能与 Mog 抗脂质过氧化, 阻断 TGF- β_1 表达有关。

[参考文献]

- [1] 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, 2005: 147.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 欧贤红, 吕林艳, 郑作文. 藤茶提取物抗慢性肝纤维化作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3): 132.
- [5] 王付, 尚立芝, 苗小玲, 等. 四逆散加味对肝纤维化大鼠肝功能、肝纤维化指标及病理变化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 177.
- [6] 青献春, 刘丙辰, 裴香萍, 等. 软干散结胶囊抗大鼠肝纤维化实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 149.
- [7] Jun Tao; Influence factor of serum fibrosis markers in liver fibrosis [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(11): 2497.
- [8] Rueh L M, Erber U, Kim K, et al. Extracts of lindera obtusiloba induce antifibrotic effects in hepatic stellate cells via suppression of a TGF-beta-mediated profibrotic gene expression pattern[J]. J Nutr Biochem, 2009, 20(8): 597.
- [9] 沈鼎明. 肝纤维化的发生机制[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(4): 24.
- [10] 朱靖静, 邹坤. 葫芦素类四环三萜化合物的研究进展[J]. 三峡大学学报: 自然科学版, 2009, 31(5): 82.

[责任编辑 聂淑琴]