

香青兰不同部位提取物对大鼠实验性高脂血症的影响

谭梦晖¹, 于波², 谷颖敏³, 祝洁¹, 毕美琼¹, 沈旭华¹

(1. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学基础医学院, 上海 201203;
3. 上海中医药大学药物安全评价中心, 上海 201203)

【摘要】 目的: 建立大鼠实验性高脂血症模型, 观察香青兰石油醚提取物、乙酸乙酯提取物对高脂血症大鼠血脂水平的影响。方法: 采用脂肪乳剂 ig 制备高脂血症大鼠模型, 给药 10 周后观察香青兰不同提取物对高脂血症大鼠血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)以及肝组织内 SOD, MDA 水平的影响; 镜光观察大鼠肝组织脂肪变性程度。结果: 与模型组比较, 香青兰石油醚提取物显著降低高脂血症大鼠血清 TG, LDL-C, ALT, AST, MDA ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 显著升高血清 HDL-C, SOD ($P < 0.01$), 显著升高肝匀浆 SOD ($P < 0.05$), 显著降低肝匀浆 MDA ($P < 0.01$); 香青兰乙酸乙酯提取物显著降低高脂血症大鼠血清 TC, LDL-C, ALT, AST, MDA ($P < 0.01$), 显著升高血清 SOD ($P < 0.05$), 显著升高肝匀浆 SOD ($P < 0.01$), 显著降低肝匀浆 MDA ($P < 0.01$)。结论: 香青兰石油醚与乙酸乙酯提取物能调节高脂血症大鼠脂质代谢紊乱, 其调节血脂机制可能与抗氧化有关。

【关键词】 香青兰石油醚提取物; 香青兰乙酸乙酯提取物; 高脂血症; 大鼠; 抗氧化

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2011)21-0209-05

【收稿日期】 20110524(001)

【基金项目】 上海市教委科研项目(08cz010)

【第一作者】 谭梦晖, 讲师, 博士, 主要从事中药药理药效学与毒理学研究, Tel: 021-51322212, E-mail: mimidiandian@yahoo.com.cn

素分泌但无统计学意义, 说明半夏泻心汤改善糖尿病代谢并不是通过提高胰岛素水平来降低血糖。肝脏是人体糖原合成和糖异生的重要器官, 作为葡萄糖代谢的重要场所, 它也是胰岛素抵抗发生的重要靶器官^[5]。本实验通过对肝脏、肌肉糖原含量的比较, 发现二甲双胍组、半夏泻心汤组都能明显的提高糖原在各肝脏、肌肉中的含量, 并且半夏泻心汤高剂量组对糖原调节优于二甲双胍组; 二甲双胍组与半夏泻心汤组对糖尿病大鼠肝脏的 GLUT4 的表达显著增强。说明半夏泻心汤通过上调 GLUT4 的表达水平, 促进组织对葡萄糖的吸收利用, 降低糖原的分解和异生, 从而改善机体胰岛素抵抗的现象。因此, 改善脾胃的消化吸收功可能是提高葡萄糖代谢水平的作用途径之一, 可对糖尿病防治工作提出一条新的思路。

[参考文献]

- [1] 魏军平. 糖尿病治疗调养全书[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 12.
- [2] Karlsson M, Thorn H, Parpal S, et al. Insulin induces translocation of glucose transporter GLUT4 to plasma membrane caveolae in adipocytes [J]. FASEB J, 2002, 16(3): 249.
- [3] 潘长玉, 金文胜. 2 型糖尿病流行病学[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 10(21): 5.
- [4] Maggs D, MacDonald, Nauck M A. Glucose homeostasis and the gastrointestinal tract; insights into the treatment of diabetes Diabetes [J]. Obesity Metabolism, 2008, 10(1): 18.
- [5] Valverde A M, Burks D J, Fabregat I, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance in IRS-2-deficient hepatocytes [J]. Diabetes, 2003, 52(9): 2239.

[责任编辑] 聂淑琴

Effects of *Dracocephalum moldavica* on Hyperlipidemia

TAN Meng-hui¹, YU Bo², GU Ying-min³, ZHU Jie¹, BI Mei-qiong¹, SHEN Xu-hua¹

(1. College of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine(TCM), Shanghai 201203, China;

2. College of Basic Medicine, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China;

3. Center for Drug Safety Evaluation, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Objective: To observe the effect of *Dracocephalum moldavica* petroleum ether extract and ethyl acetate extract on hyperlipidemia. **Method:** The rat hyperlipidemia model was established by administration of high fat emulsion. The following indexes were determined: total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), the malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) of hepatic tissue after administration of 10 weeks therapy. Light microscope was used to observe the steatosis of hepatic tissue in hyperlipidemia rat. **Result:** Compared with model group, *D. moldavica* petroleum ether extract could decrease the serum level of TG, LDL-C, ALT, AST, MDA ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), increase the serum level of HDL-C, SOD ($P < 0.01$), increase the liver homogenate level of SOD ($P < 0.05$), and lower the liver homogenate level of MDA ($P < 0.01$); Compared with model group, *D. moldavica* ethyl acetate extract could lower the serum level of TC, LDL-C, ALT, AST, MDA ($P < 0.01$), increase the serum level of SOD ($P < 0.05$), and increase the liver homogenate level of SOD ($P < 0.01$), lower the liver homogenate level of MDA ($P < 0.01$). **Conclusion:** *D. moldavica* extract can regulate lipid metabolism disorders and reduce the incidence of fatty liver and its modulation may be related to its antioxidant capacity.

[Key words] *Dracocephalum moldavica* of petroleum ether extract; *D. moldavica* of ethyl acetate extract; hyperlipidemia; rat; antioxidant

随着经济的发展,人们生活水平的提高,高糖、高脂的不合理饮食结构容易导致血脂水平的增高,进而引发高脂血症。高脂血症是导致动脉粥样硬化进而导致心脑血管疾病的重要危险因素之一^[1-2],有效地控制高脂血症是预防心脑血管疾病的关键。降血脂西药在长时间应用时毒副作用较大,因此寻找安全、低毒的天然降血脂药物具有十分重要的地位^[3-4]。

香青兰味甘、苦、性凉,归肝、脾经,具有补益心脑、活血化瘀、通络开窍的功能。在民间广泛用于治疗冠心病及高血压等疾病^[5-7]。研究表明香青兰的化学成分较复杂,主要含有黄酮类、微量元素、氨基酸等成分^[8]。本文主要研究该药不同部位提取物对大鼠实验性高脂血症的影响。

1 材料

1.1 药物 香青兰全草,购自新疆维吾尔药业有限公司,经上海中医药大学中药学院周秀佳教授鉴定

为 *Dracocephalum moldavica* L。

1.2 动物 SD 大鼠,雄性,体重 160 ~ 180 g,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,合格证号 SCXK(沪)2008-0016。实验动物饲养于上海中医药大学实验动物中心清洁级动物实验室。

1.3 仪器 JA1003 上皿电子天平,上海天平仪器厂;SK2200LH 超声仪,上海科导超声仪器有限公司;BX51/BX52 型系统显微镜,日本 Olympus 公司;2 ~ 16 K 低温冷冻离心机,美国 Sigma 公司;日立 7080 全自动生化分析仪,日本日立贸易有限公司;DENLEY DRAGON Wellscan MK3 酶标仪,芬兰 Thermo 公司;DK-S22 电热恒温水浴锅,上海精宏实验设备有限公司。

1.4 试剂及配制 丙氨酸转氨酶(ALT)检测试剂盒 R1 批号 J921, R2 批号 J916;天冬氨酸转氨酶(AST)检测试剂盒 R1 批号 L922, R2 批号 J916;胆固醇(TC)检测试剂盒 R1 批号 K917, R2 批号 A018;

甘油三酯(TG)检测试剂盒 R1 批号 J916, R2 批号 J916;以上均由日本世诺临床诊断制品株式会社提供;高密度脂蛋白试剂盒 R1 批号 AE746, R2 批号 AE747;低密度脂蛋白试剂盒 R1 批号 AR153, R2 批号 AF385,以上均由日本和光纯药工业株式会社提供;丙二醛试剂盒(MDA),批号 20100603;超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒,批号 20100603,南京建成生物工程研究所;胆酸钠,批号 080628,上海蓝季化学试剂有限公司;胆固醇,批号 T20080415,1,2 丙二醇,批号 T20090312,聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯(吐温-80),批号 T20090225,氨基甲酸乙酯(乌来糖),批号 T20091109,均为国药集团化学试剂有限公司提供;辛伐他汀片,批号 09222,杭州默沙东有限公司。

1.4.1 脂肪乳的制备^[9-11] 胆固醇 25 g,研磨,倒入烧杯中,加 50 mL 1,2 丙二醇和 50 mL 吐温-80 溶解,胆酸钠 5 g,溶解于 50 mL 蒸馏水中,猪油 75 g,置烧杯于热水中充分融化至透明后,加于胆固醇溶液中,搅匀,将溶解的胆酸钠加于胆固醇中,搅匀,最后将溶液用蒸馏水定容至 500 mL。

1.4.2 香青兰不同提取物的制备 取香青兰全草于 8 倍量的 95% 乙醇中浸泡 3 d 后进行 70 °C 水浴热回流,将获得的乙醇提取物减压回收,得到浸膏状药物,将浸膏状药物用 5 倍量的水溶解,依次用石油醚、乙酸乙酯萃取,将获得的萃取物再次减压回收、干燥,备用。香青兰石油醚提取物配制:取干浸膏 1.5 g 加入 100 mL 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液,溶解后备用;香青兰乙酸乙酯提取物配制:取干浸膏 0.8 g 加入 100 mL 0.5% CMC-Na 溶液,溶解后备用。

1.4.3 辛伐他汀配制 取 40 mg 研磨后加入 50 mL 0.5% CMC-Na 溶液,完全溶解后备用。

2 方法^[8,9]

2.1 造模、给药及检测指标 取 SD 大鼠适应性喂养 3 d,称重,随机分为 5 组,分别为正常组、模型组、阳性对照(辛伐他汀)组、香青兰石油醚提取物组以及香青兰乙酸乙酯提取物组,每组动物各 6 只。参照文献方法^[9-11]制备脂肪乳剂,4 °C 冰箱保存。使用时先于 37 °C 水浴中融化。除正常组外,其他各组每天下午 ig 给予脂肪乳剂,给药容积 10 mL·kg⁻¹ 体重,正常组 ig 等量 0.5% CMC-Na 溶液。各给药组在

造模的同时,每天上午给予相应药物的治疗。阳性对照组 ig 辛伐他汀 8 mg·kg⁻¹;香青兰石油醚提取物组 ig 150 mg·kg⁻¹;香青兰乙酸乙酯提取物组 ig 80 mg·kg⁻¹;正常组 ig 等量 0.5% CMC-Na 溶液,每 5 天称重 1 次,随体重调整给药量,各组动物连续 ig 给药 70 d 后处理。末次给药后各组动物禁食不禁水 12 h。称重,25% 乌来糖 ip 麻醉,腹主动脉取血,室温放置 0.5 h 后,4 000 r·min⁻¹ 离心,分离上清,-80 °C 保存备用。取出肝脏,称重,剪取 0.2 g 的肝组织分别放入-80 °C 冰箱保存备用;另取部分肝组织放入 10% 福尔马林液固定,常规石蜡包埋切片,采用苏木精-伊红(HE)染色,观察肝脏组织病理学变化,病变程度表示法如下:“-”未见明显异常;“+”肝细胞脂肪变性轻度;“++”肝细胞脂肪变性中度;“+++”肝细胞脂肪变性显著;“++++”肝细胞脂肪变性重度。

2.2 统计方法 应用 SPSS 11.5 统计软件进行统计学数据处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差法,组间两两比较方差齐性时用 LSD 方法分析,方差不齐时用非参数检验方法分析。 $P < 0.05$ 两者有显著性差异。采用 Radit 法对肝组织病理结果进行统计分析, $P < 0.05$ 两者有显著性差异。

3 结果

3.1 对高脂血症大鼠血清 TC, TG, LDL-C, HDL-C 的影响 与模型组相比,辛伐他汀显著降低高脂血症大鼠 TC, TG, LDL-C, 显著升高 HDL-C ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);香青兰石油醚提取物显著降低 TG, LDL-C ($P < 0.01$),显著升高 HDL-C ($P < 0.01$);香青兰乙酸乙酯提取物显著降低 TC, LDL-C ($P < 0.01$)。见表 1。

3.2 对高脂血症大鼠血清 SOD, MDA 的影响 与模型组相比,辛伐他汀、香青兰石油醚提取物、香青兰乙酸乙酯提取物均显著升高 SOD 活性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),显著降低 MDA 含量($P < 0.01$)。见表 2。

3.3 对高脂血症大鼠血清 ALT, AST 的影响 与正常组相比,模型组 ALT, AST 含量显著升高($P < 0.01$)。与模型组相比,辛伐他汀组、香青兰石油醚提取物组、香青兰乙酸乙酯提取物组均能显著降低 ALT, AST 含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

表 1 香青兰提取物对高脂血症大鼠血清 TC, TG, HDL-C, LDL-C 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

mmol · L⁻¹

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常	-	1.05 ± 0.21 ²⁾	0.45 ± 0.05 ²⁾	0.83 ± 0.19 ¹⁾	0.23 ± 0.10 ²⁾
模型	-	1.76 ± 0.30	1.07 ± 0.18	0.64 ± 0.13	0.89 ± 0.12
辛伐他汀	8	1.35 ± 0.19 ¹⁾	0.74 ± 0.08 ²⁾	1.05 ± 0.18 ²⁾	0.61 ± 0.23 ¹⁾
香青兰石油醚提取物	150	1.50 ± 0.20	0.64 ± 0.13 ²⁾	0.95 ± 0.16 ²⁾	0.54 ± 0.20 ²⁾
香青兰乙酸乙酯提取物	80	1.27 ± 0.35 ²⁾	0.95 ± 0.27	0.69 ± 0.04	0.32 ± 0.23 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01(表 2~5 同)。

表 2 香青兰提取物对高脂血症大鼠血清

SOD, MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	SOD /U · mL ⁻¹	MDA /μmol · L ⁻¹
正常	-	266.11 ± 21.38 ²⁾	2.13 ± 0.65 ²⁾
模型	-	193.14 ± 18.43	18.81 ± 9.49
辛伐他汀	8	232.78 ± 16.29 ¹⁾	5.47 ± 2.13 ²⁾
香青兰石油醚提取物	150	259.56 ± 50.10 ²⁾	3.76 ± 1.31 ²⁾
香青兰乙酸乙酯提取物	80	235.72 ± 36.73 ¹⁾	4.99 ± 0.98 ²⁾

表 4 香青兰提取物对高脂血症大鼠肝脏

SOD, MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	SOD /kU · g ⁻¹	MDA /μmol · g ⁻¹
正常	-	32.44 ± 1.45 ²⁾	1.21 ± 0.18 ²⁾
模型	-	21.54 ± 5.98	2.75 ± 0.60
辛伐他汀	8	38.05 ± 6.61 ²⁾	1.41 ± 0.39 ²⁾
香青兰石油醚提取物	150	32.06 ± 7.64 ¹⁾	1.12 ± 0.34 ²⁾
香青兰乙酸乙酯提取物	80	38.09 ± 8.81 ²⁾	1.35 ± 0.16 ²⁾

表 3 香青兰提取物对高脂血症大鼠血清 ALT,

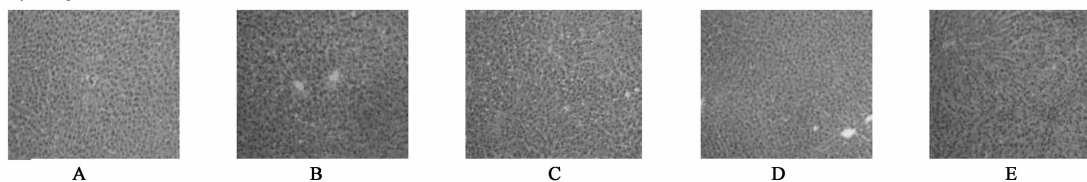
AST 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

U · L⁻¹

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	ALT	AST
正常	-	110.33 ± 17.36 ²⁾	62.00 ± 8.46 ²⁾
模型	-	185.33 ± 40.24	129.67 ± 34.07
辛伐他汀	8	130.17 ± 29.34 ²⁾	78.33 ± 28.74 ²⁾
香青兰石油醚提取物	150	140.50 ± 24.89 ¹⁾	86.33 ± 22.64 ²⁾
香青兰乙酸乙酯提取物	80	136.50 ± 33.48 ²⁾	83.67 ± 36.93 ²⁾

3.4 对高脂血症大鼠肝脏 SOD, MDA 的影响 与模型组比, 辛伐他汀、香青兰石油醚提取物、香青兰乙酸乙酯提取物均显著升高肝匀浆 SOD 活力 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 显著降低 MDA 含量 ($P < 0.01$), 见表 4。

3.5 香青兰提取物对高脂血症大鼠肝脏组织病理学的影响 肉眼观察正常组肝脏颜色鲜红; 模型组大鼠肝脏呈黄褐色, 触之有油腻感; 香青兰石油醚提取物、乙酸乙酯提取物组肝脏色泽较红。光镜下可见, 正常对照组大鼠肝组织结构完整、清晰, 肝细胞索排列整齐, 肝窦正常, 胞核结构清晰, 无明显肝细胞脂肪变性、坏死及炎症细胞浸润。模型组大鼠肝细胞普遍发生脂肪变性及炎症细胞浸润; 辛伐他汀组的肝细胞脂肪变性明显, 但程度较模型组稍轻。香青兰石油醚提取物组与香青兰乙酸乙酯提取物组肝细胞脂肪变性较明显, 其程度较模型组略轻, 部分肝组织内可见炎症细胞浸润。与模型组相比, 辛伐他汀组、香青兰石油醚提取物组与乙酸乙酯提取物组肝脏脂肪变性显著减轻 ($P < 0.01$)。结果见表 5, 图 1。



A. 正常对照组; B. 模型对照组; C. 辛伐他汀 8 mg · kg⁻¹ 组; D. 香青兰石油醚提取物 150 mg · kg⁻¹ 组; E. 香青兰乙酸乙酯提取物 80 mg · kg⁻¹ 组

图 1 香青兰提取物对高脂血症大鼠肝脏病理组织学的影响 (HE, ×200)

表5 香青兰提取物对高脂血症大鼠肝脏病理改变的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	病变等级					P 值
		-	+	++	+++	++++	
正常	-	6	0	0	0	0	2)
模型	-	0	0	0	6	0	
辛伐他汀	8	0	0	4	2	0	2)
香青兰石油醚提取物	150	0	3	3	0	0	2)
香青兰乙酸乙酯提取物	80	0	1	5	0	0	2)

4 讨论

高脂血症与多种疾病的发生发展密切相关,是导致动脉粥样硬化和冠心病等心脑血管疾病发生的重要危险因素^[1-2]。本试验采用高脂饮食 ig 给予大鼠造模 70 d,试验结果显示:与正常组比较,模型组动物血清 TC, TG, LDL-C 明显升高, HDL-C 明显下降,说明造模成功。

研究表明, LDL-C 的主要作用是将 TC 从肝内转运到肝外组织,使 TC 形成蓄积。HDL-C 与 LDL-C 的作用正好相反,可防止脂质在动脉壁上沉积,防止脂肪在肝内堆积,具有抗动脉硬化和抗脂肪肝的作用^[12-13]。高脂血症的发生发展与机体的脂质过氧化损伤有关^[14]。血脂升高使机体自由基产生和清除平衡被破坏,大量的氧自由基可减弱脂蛋白脂酶的活性、升高 TG 和降低 HDL-C,进一步加重脂质代谢紊乱。自由基清除剂 SOD 对机体的氧化与抗氧化平衡起着重要作用, SOD 可抑制 MDA 等物质的生成;而 MDA 是脂质过氧化代谢物,可以反映体内脂质过氧化物程度,并间接反映全身脂质代谢障碍的程度^[15-16]。ALT, AST 主要存在于肝细胞浆中,在肝细胞损害、坏死甚至在细胞变性时升高。

综上所述,香青兰石油醚提取物与乙酸乙酯提取物具有一定的降血脂作用以及肝脏保护作用,其机制可能与纠正高脂血症大鼠的脂质代谢紊乱的作用、提高大鼠抗氧化能力有关。本研究为开发香青兰提供了一定的药理学实验依据。

[参考文献]

[1] Ahmed M H, Saad R A, Osman M H. Ezetimibe: effective and safe treatment for dyslipidaemia associated with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Expert Opin Drug

Saf, 2006, 5(3):487.

- [2] Yoneda M, Iwasaki T, Fujita K, et al. Hypoadiponectinemia plays a crucial role in the development of nonalcoholic fatty liver disease in the patients with type 2 diabetes mellitus independent of visceral adipose tissue [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2004, 31(2):515.
- [3] 孙丽英, 张翠. 中医药治疗高脂血症研究进展 [J]. 中医药信息, 2004, 21(2):8.
- [4] 崔晓田. 中医药物治疗高脂血症的机制研究 [J]. 山东医学高等专科学校学报, 2007, 29:42.
- [5] 刘勇民. 维吾尔药志(上) [M]. 乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社, 1999:405.
- [6] 宋睿, 金传山, 周亚伟. 维药香青兰的研究进展 [J]. 安徽医药, 2010, 14(3):344.
- [7] 海平, 叶于聪, 周生祥, 等. 藏药唐古特青兰的抗缺氧及其他作用 [J]. 高原医学杂志, 1995, 5(2):34.
- [8] 李琼, 冯长根. 香青兰降血脂化学成分实验研究 [J]. 中成药, 2004, 26(11):947.
- [9] 刘磊, 焦向英. 高脂饲料及维生素 D3 联合应用建立大鼠动脉粥样硬化模型 [J]. 山西医科大学学报, 2005, 36(6):681.
- [10] 杨英, 刘斌, 毕力夫, 等. 降脂宁调血脂及抗脂质过氧化作用的实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(5):647.
- [11] 倪鸿昌, 李俊, 金涌, 等. 大鼠实验性高脂血症和高脂血症性脂肪肝模型研究 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(6):703.
- [12] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2004:823.
- [13] Hu Y B, Wang Z, Xu S Y. Corn bran dietary fibre modified by xylanase improves the mRNA expression of genes involved in lipids metabolism in rats [J]. Food Chemistry, 2008, 109(2):499.
- [14] Sato M, Maulik G, Begchi D, et al. Myocardial protection by protykin. a novel extract of traps-resveratrol and emodin [J]. Free Radic Res, 2000, 32(5):135.
- [15] Surapaneni K M, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitam in E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis [J]. Indian J Med Sci, 2007, 61(1):9.
- [16] 万明. 复方胡芦巴对非酒精性脂肪肝的影响 [D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2007, 20.

[责任编辑 聂淑琴]