

滋肾育胎丸对电磁辐射大鼠卵巢组织氧化损伤和Nrf2蛋白表达的影响^Δ

刘云肖^{1*}, 马惠荣^{2#}, 陈景伟², 马雪莲², 曹晓慧³, 陈杰³, 张国红³(1.河北中医学院护理学院, 石家庄 050091; 2.河北中医学院中西医结合学院, 石家庄 050091; 3.河北医科大学研究生院, 石家庄 050011)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0470-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.12

摘要 目的:研究滋肾育胎丸对电磁辐射大鼠卵巢组织氧化损伤和卵巢颗粒细胞中核因子E₂相关因子2(Nrf2)蛋白表达的影响。方法:将30只SD大鼠按体质量随机分为正常组、辐射组和辐射治疗组,每组10只。正常组大鼠不辐射,另两组置于900 MHz辐射箱中每天辐射4 h。辐射治疗组每天辐射后ig滋肾育胎丸混悬液[0.25 g(生药)/0.1 kg],正常组和辐射组ig等体积生理盐水,连续20 d后于动情期处死大鼠。采用免疫组化法检测各组大鼠卵巢颗粒细胞中Nrf2蛋白的表达,生化法检测卵巢组织总超氧化物歧化酶(T-SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性和丙二醛(MDA)含量。结果:与正常组比较,辐射组大鼠卵巢颗粒细胞中Nrf2蛋白表达增强,卵巢组织中T-SOD和GSH-Px活性降低、MDA含量增加($P<0.05$);与辐射组比较,辐射治疗组大鼠卵巢颗粒细胞中Nrf2蛋白表达无显著变化($P>0.05$),卵巢组织中T-SOD和GSH-Px活性升高、MDA含量降低($P<0.05$)。结论:滋肾育胎丸对900 MHz电磁辐射所致的大鼠卵巢组织氧化损伤有一定的防治作用,对Nrf2蛋白表达无明显影响。

关键词 电磁辐射;滋肾育胎丸;卵巢组织;核因子E₂相关因子2;氧化损伤;大鼠

Impacts of Zishenyutai Pills on the Ovarian Tissue Oxidative Damage and Nrf2 Protein Expression in Rats Exposed by Electromagnetic Radiation

LIU Yunxiao¹, MA Huirong², CHEN Jingwei², MA Xuelian², CAO Xiaohui³, CHEN Jie³, ZHANG Guohong³(1. Nursing College, Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China; 2. College of Integrated Traditional and Western Medicine, Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China; 3. The Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the impacts of Zishenyutai pills on the ovarian tissue oxidative damage and Nrf2 protein expression in rats exposed by electromagnetic radiation (EMR). METHODS: According to their weight, 30 SD rats were randomly divided into normal group, radiated group and radiated-treated group with 10 rats in each group. Normal group were not radiated, and other 2 groups were exposed by 900 MHz radiation for 4 h every day; radiated-treated group was given Zishenyutai pills suspension [0.25 g intragastrically (medicinal materials)/ml] after radiation; normal group and radiated group were given constant volume of normal saline intragastrically for consecutive 20 d. The rats were killed when they were at the estrum. The Nrf2 proteins expression of ovary were detected by immunohistochemical method, the content of ovary MDA (malondialdehyde), and activity of total superoxide dismutase (T-SOD) and superoxide dismutase (GSH-Px) were detected by biochemical method. RESULTS: Compared with the rats in normal group, the Nrf2 protein expression was higher in the rats of the radiated group; the content of ovary MDA was higher and activity of ovary T-SOD and GSH-Px were lower significantly ($P<0.05$). While compared with the rats in radiated group, the Nrf2 protein expression didn't obviously change in the rats of the radiated-treated group ($P>0.05$), the content of ovary MDA was lower and activity of ovary T-SOD and GSH-Px were higher significantly ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Zishenyutai pills can prevent and cure ovary tissue oxidative injury induced by 900 MHz radiation, but have no effect on the expression of Nrf2 protein.

KEYWORDS Electromagnetic radiation; Zishenyutai pills; Ovary tissue; Nrf2; Oxidative stress; Rats

[2] 徐家根, 初立梅, 许静, 等. 酒石酸唑吡坦口溶片的药动学及生物等效性[J]. 中国药房, 2010, 21(34): 320.

[3] Wang Q, Sun L, Lau CE. Determination of zolpidem in serum microsamples by high-performance liquid chromatography and its application to pharmacokinetics in rats[J]. *J Chromatogr B*, 1999, 734(2): 299.

Δ 基金项目: 河北省科技计划项目(No.13277762D); 河北省高等学校科学技术研究项目(No.2009146)

* 讲师, 硕士。研究方向: 中医药防治电磁辐射对生殖的损伤。电话: 0311-67665525。E-mail: liuyunxiao1199@163.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 中医药防治电磁辐射对生殖的损伤。电话: 0311-89926716。E-mail: mahuirong@126.com

[4] 宋洪杰, 李珍, 石晶, 等. 高效液相色谱-荧光检测法测定人血浆中酒石酸唑吡坦的浓度[J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(5): 333.

[5] 郭涛, 杨磊, 夏东亚, 等. 单剂量口服酒石酸唑吡坦在中国朝鲜族和汉族健康人体内的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(10): 753.

[6] 刘治军, 殷琦, 李可欣, 等. 国产酒石酸唑吡坦的生物利用度和生物等效性研究[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(8): 1 036.

(收稿日期: 2015-04-23 修回日期: 2015-06-15)

(编辑: 邹丽娟)

电磁辐射(Electromagnetic radiation, EMR)包括电离辐射和非电离辐射两种,在生活中普遍存在,功率密度低于 10 mW/cm^2 的低强度非电离EMR主要对机体产生非热生物学效应^[1]。卵巢是雌性动物产生生殖细胞和雌性激素的重要内生殖器官。据相关文献报道,低强度非电离EMR可损伤果蝇卵巢功能、损伤大鼠卵泡、影响小鼠卵母细胞成熟和胚泡着床^[2-5]。核因子E₂相关因子2(Nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf2)是亮氨酸拉链转录因子中活力最强的转录因子,可介导细胞保护性蛋白的表达,调节机体氧化应激,保护多器官、组织和细胞的正常功能^[6]。目前,关于低强度非电离EMR对卵巢氧化损伤和Nrf2蛋白表达影响的研究还未见报道。本课题组在前期研究中发现,拟手机频率的非电离EMR(900 MHz , $370\text{ }\mu\text{W/cm}^2$)可影响大鼠卵巢功能,而滋肾育胎丸能够改善低强度EMR造成的卵巢功能损伤^[7]。笔者在本实验中将通过观察卵巢颗粒细胞Nrf2蛋白的表达及机体氧化应激的变化,探讨低强度非电离EMR对大鼠卵巢可能的损伤机制及滋肾育胎丸的防治作用,以期低频非电离EMR对雌性生殖造成的可能损伤及其防治提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

辐射源(河北师范大学物理系研制);LZT-1150电磁辐射测试仪(北京龙震天科技发展有限公司);DP72CCDBX-53显微镜(日本奥林巴斯株式会社);LEICARM2235手动轮转式切片(德国莱卡公司)。

1.2 药品与试剂

滋肾育胎丸(广州白云山中一药业有限公司,批号:T00005,规格:每粒 0.06 g);Nrf2兔抗大鼠单克隆免疫组化(SABC)试剂盒(常州安博生物医药有限公司,批号:091313);丙二醛(MDA)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20131126、20131128、20131128),其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

30只清洁级育龄期大鼠,♀,体质量(240 ± 30)g,购自河北医科大学实验动物中心[实验动物合格证号:SCXK(冀)2008-1003]。

2 方法

2.1 辐射装置及滋肾育胎丸药液的准备

2.1.1 辐射装置的准备 参照预实验所用辐射装置:辐射源(频率为 900 MHz ,平均功率密度为 $370\text{ }\mu\text{W/cm}^2$)置于外包细铁丝网的木质辐射箱中央,塑料大鼠笼置于平均功率密度为 $370\text{ }\mu\text{W/cm}^2$ 的位置,使用电磁辐射测定仪测定暴露参数,电子自动开关设定辐射起止时间,外接稳压电源^[7]。

2.1.2 滋肾育胎丸混悬液的制备 取滋肾育胎丸60粒[0.06 g (生药)/粒]溶于 240 ml 纯净水中,制备成质量浓度为 0.25 g (生药)/ ml 的含药混悬液。

2.2 分组、辐射与给药

30只大鼠正常饲养1周后按体质量随机分为正常组、辐射组和辐射治疗组,每组10只。正常组:将大鼠每天置辐射箱假辐射(放辐射箱但不打开电源)4h,每日ig生理盐水($1\text{ ml}/200\text{ g}$);辐射组:将大鼠每天置于辐射箱内辐射4h,每次辐射完后ig生理盐水($1\text{ ml}/200\text{ g}$),连续辐射20d;辐射治疗组:辐射条件和时间同辐射组,每次辐射后ig滋肾育胎丸混悬液(按“2.1.2”项下方法制备),给药剂量为 0.25 g (生药)/ 100 g (临床常用剂量的10倍量,通过体质量换算而得),连续辐射和给药

20d。各组大鼠实验期间均正常饮食。

2.3 标本的制备

于辐射结束前1周,大鼠阴道涂片,美蓝染色后显微镜下观察动情周期。实验结束后选动情期(相当于人的排卵期,以无核角化细胞为主)^[8]大鼠,用10%水合氯醛腹腔麻醉并处死大鼠,立即沿下腹部正中切开,取下两侧卵巢。每组3只大鼠的一侧卵巢组织置于4%多聚甲醛中固定,按常规步骤制成石蜡切片用于免疫组化和组织病理形态学观察;其余大鼠卵巢组织分别置于EP管中,液氮速冻,以便检测氧化指标用。

2.4 大鼠卵巢组织病理形态学观察

给药结束后处死大鼠,选取整个卵巢组织,用4%多聚甲醛固定24h,再经梯度脱水、透明、浸蜡包埋,使用切片机制成 $5\text{ }\mu\text{m}$ 厚的切片,常规苏木精-伊红(HE)染色,显微镜下观察卵巢组织病理形态学变化。

2.5 免疫组化法检测大鼠卵巢颗粒细胞中Nrf2蛋白的表达

将卵巢组织按常规步骤制成石蜡切片,按常规免疫组化法,采用HMIAS-2000高清晰度彩色医学图像分析系统,每张图片选择5个视野进行Nrf2蛋白表达的平均光密度值(即棕褐色细胞的平均光密度值)进行分析。光密度值越大,表示Nrf2蛋白表达越强。

2.6 生化法检测卵巢组织中T-SOD、GSH-Px活性和MDA含量

称取 100 mg 卵巢组织,加入 1 ml 磷酸盐缓冲液(PBS),制备10%组织匀浆,采用考马斯亮蓝法(Bradford)测定蛋白浓度, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 保存,备用。T-SOD、GSH-Px活性和MDA含量的测定参照相应试剂盒说明书进行。

2.7 统计学方法

采用SPSS 11.5统计软件进行统计分析。所有数据采用 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,组间两两比较采用LSD检验,多组比较采用One-way ANOVA方差分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠卵巢组织病理形态学变化

光镜下,正常组大鼠卵巢组织切片内见多个不同发育阶段的卵泡和黄体,成熟卵泡颗粒细胞层数较多且厚,黄体丰满;辐射组大鼠卵巢组织中较大的卵泡比正常组层数减少变薄。辐射治疗组大鼠卵巢组织的卵泡颗粒细胞层数较辐射组增多、变厚,接近正常,黄体丰满。各组大鼠卵巢组织病理形态学变化详见图1。

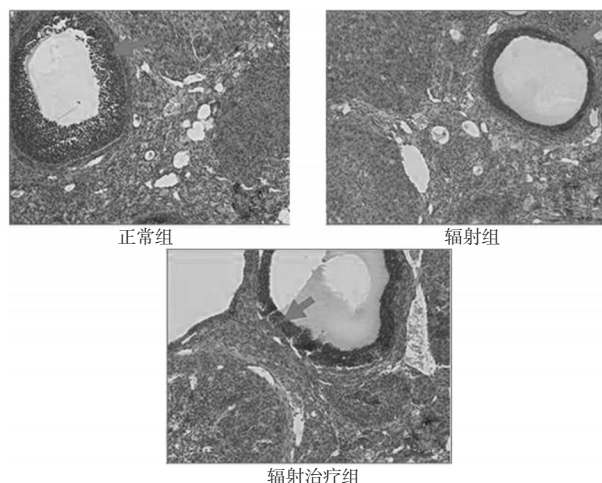


图1 各组大鼠卵巢组织病理形态学变化(HE, $\times 200$)

Fig 1 The pathological changes of ovarian tissue in rats of each group(HE, $\times 200$)

3.2 各组大鼠卵巢组织 Nrf2 蛋白的表达

各组大鼠卵巢组织 Nrf2 蛋白表达光密度值比较: 辐射组 \approx 辐射治疗组 $>$ 正常组。正常组大鼠卵巢颗粒细胞质 Nrf2 蛋白表达较弱, 未见明显核表达; 与正常组比较, 辐射组和辐射治疗组大鼠卵巢颗粒细胞膜和核 Nrf2 蛋白表达明显增强 ($P < 0.01$); 与辐射组比较, 辐射治疗组大鼠卵巢组织 Nrf2 蛋白表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组大鼠卵巢组织 Nrf2 蛋白表达免疫组化图见图 2, 结果见表 1。

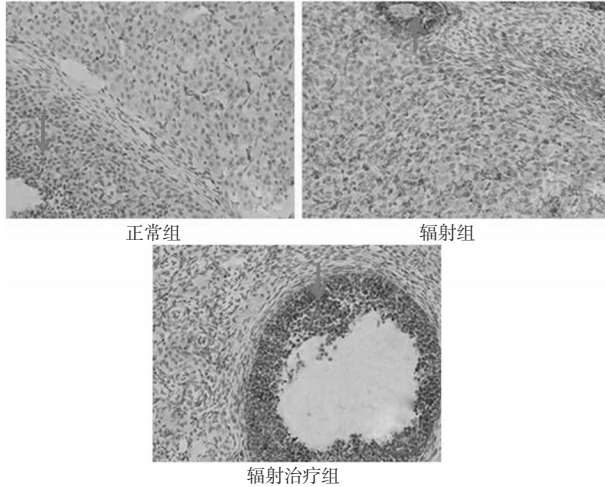


图 2 各组大鼠卵巢组织 Nrf2 蛋白表达免疫组化图 ($\times 400$)

Fig 2 Immunohistochemistry pictures of Nrf2 protein expression in ovarian of rats in each group ($\times 400$)

表 1 各组大鼠卵巢组织 Nrf2 蛋白平均光密度值检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Results of Nrf2 protein expression in ovary of rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	平均光密度值
正常组	3	0.218 \pm 0.034
辐射组	3	0.729 \pm 0.081*
辐射治疗组	3	0.693 \pm 0.076*

注: 与正常组比较, $*P < 0.01$

Note: vs. normal group, $*P < 0.01$

3.3 各组大鼠卵巢组织中 T-SOD、GSH-Px 活性和 MDA 含量检测结果

与正常组比较, 辐射组大鼠卵巢组织中 T-SOD、GSH-Px 活性降低, MDA 含量升高 ($P < 0.05$); 与辐射组比较, 辐射治疗组大鼠卵巢组织中 T-SOD、GSH-Px 活性升高, MDA 含量降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 结果详见表 2。

表 2 各组大鼠卵巢组织中 T-SOD、GSH-Px 活性和 MDA 含量检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Results of T-SOD, GSH-Px activities and MDA contents in ovarian tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	T-SOD, U/mgp	GSH-Px, U/gp	MDA, μ mol/gp
正常组	10	189.67 \pm 23.81	185.12 \pm 10.09	0.73 \pm 0.05
辐射组	10	161.17 \pm 10.49*	169.50 \pm 11.64*	0.87 \pm 0.07*
辐射治疗组	10	196.00 \pm 24.80 ^{##}	205.33 \pm 15.65 ^{##}	0.67 \pm 0.05 [#]

注: 与正常组比较, $*P < 0.05$; 与辐射组比较, $*P < 0.05$, $^{##}P < 0.01$

Note: vs. normal group, $*P < 0.05$; vs. radiated group, $^{##}P < 0.05$, $^{##}P < 0.01$

0.01

4 讨论

Nrf2 是亮氨酸拉链转录因子中活力最强的转录因子, 可

与胞浆蛋白 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1, Keap1) 和抗氧化反应元件相互作用并启动下游编码抗氧化蛋白及 II 相解毒酶基因的表达, 介导机体的抗氧化应激防御机制, 发挥细胞保护功能。若 Nrf2 缺失或激活障碍, 可加重氧化应激源的细胞毒性, 导致细胞功能障碍、凋亡甚至死亡^[9]。而氧化应激是大多外源性损伤因素致病的早期主要机制之一。MDA 是脂质过氧化产物, 可反映机体氧化损伤的程度; T-SOD 和 GSH-Px 既属于抗氧化物酶, 又属于能被 Nrf2 激活的 II 相解毒酶, 可反映机体氧化能力^[10]。

前期研究证实, 用 900 MHz 非电离 EMR 每天辐射大鼠 4 h, 连续辐射 20 d, 对大鼠卵巢功能有明显的损伤, 可使雌二醇 (E2) 水平降低和卵泡颗粒层数减少^[11]。本实验进一步的结果显示, 900 MHz 低密度非电离 EMR 可使大鼠卵巢组织中 Nrf2 蛋白表达增加, 大鼠卵巢氧平衡失调和氧化应激出现。笔者推测此结果可能是由于 EMR 刺激使卵巢颗粒细胞 Nrf2 蛋白表达异常增强, 激活卵巢的 II 相解毒酶, 以加强细胞保护作用来对抗辐射; 同时 EMR 使卵巢氧化产物 MDA 显著增加, 消耗较多抗氧化物酶 T-SOD、GSH-Px 后反而出现二者活性降低, 提示其损伤的原因可能与氧平衡失调和氧化应激有关。

滋肾育胎丸补肾健脾、益气养血, 原用于脾肾两虚、冲任不固, 卵巢功能降低而致生殖功能低下的各种先兆流产和滑胎^[12]。该药由菟丝子、熟地黄、桑寄生、炒阿胶、何首乌、枸杞子、巴戟天、续断、杜仲、人参、白术等组成。其中, 熟地黄滋阴养血、补精益髓为君药; 首乌、阿胶、枸杞补益肝肾、填精养血, 鹿角霜、巴戟天补肾助阳, 共为臣药; 菟丝子、续断、桑寄生、杜仲固肾气, 党参、白术、人参健脾益气、补虚扶正, 共为佐药; 艾叶温经散寒, 砂仁行气, 共为使药。本实验结果显示, 滋肾育胎丸虽然对调整 Nrf2 蛋白在颗粒细胞的表达无显著影响, 但明显影响了抗氧化物酶活性, 减少了 MDA 含量, 升高了 T-SOD、GSH-Px 活性, 使卵巢组织的氧化失衡最终得以缓解, 推测可能与影响其他相关途径和因素有关, 有待进一步研究。药理研究证实, 本方中诸多中药如首乌、枸杞、菟丝子、续断等均有明确的抗氧化功能^[13], 这可能是其缓解组织氧化损伤的生物学基础。

综上, 拟手机频率的 900 MHz 非电离 EMR (功率密度 370 μ W/cm²) 作用 20 d 会使大鼠卵巢发生氧化应激、颗粒细胞异常; 滋肾育胎丸虽对卵巢 Nrf2 蛋白表达无显著影响, 但可能通过调节卵巢组织最终的氧化失衡, 从而发挥对卵巢辐射损伤的防治作用。

参考文献

- [1] Megha K, Deshmukh PS, Banerjee BD, et al. Low intensity microwave radiation induced oxidative stress, inflammatory response and DNA damage in rat brain[J]. *Neurotoxicology*, 2015, doi: 10.1016/j.neuro.2015.10.009.
- [2] Panagopoulos DJ. Effect of microwave exposure on the ovarian development of drosophila melanogaster[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 63(2): 121.
- [3] Simsek Y, Gurocak S, Turkoz Y, et al. Ameliorative effects of resveratrol on acute ovarian toxicity induced by total body irradiation in young adult rats[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2012, 25(4): 262.
- [4] 杨娟, 张元珍, 刘文惠. 935 MHz 微波电磁辐射对卵母细胞成熟的影响[J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2008, 29(4):

栀子提取物类脂质体在大鼠体内的分布及靶向性研究^Δ

王吉平*, 王蔚, 张炜煜[#](长春中医药大学药学院, 长春 130117)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0473-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.13

摘要 目的:研究栀子提取物类脂质体在大鼠体内的药物分布特点及靶向性。方法:采用改良薄膜分散法制备栀子提取物类脂质体。将30只大鼠按体重随机均分为空白组、栀子提取物(57 mg/kg)组和栀子提取物类脂质体(131 mg/kg)组,ig相应药物,空白组ig等体积蒸馏水,每天1次,连续7 d。末次给药1 h后,取大鼠心、肝、脾、肺、肾组织,采用高效液相色谱法检测其中栀子提取物有效成分栀子苷的含量,通过药物靶向指数(DTI)定量评价栀子提取物类脂质体的体内靶向性。结果:与栀子提取物组比较,栀子提取物类脂质体组大鼠心、脾、脑组织中栀子苷含量明显增加($P<0.01$),DTI分别为1.718、1.972、13.071;肝、肾组织中栀子苷含量明显降低($P<0.01$),DTI分别为0.431、0.467。结论:栀子提取物类脂质体改变了栀子苷在大鼠体内的组织分布,可靶向作用于脑组织,减少了肝的首关效应。

关键词 栀子提取物;类脂质体;药物靶向指数;靶向性;栀子苷;大鼠

Study on Distribution and Targeting of *Gardenia jasminoides* Extract Niosomes in Rats

WANG Jiping, WANG Wei, ZHANG Weiyu (School of Pharmacy, Changchun University of TCM, Changchun 130117, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study distribution and targeting of *Gardenia jasminoides* extract niosomes in rats. METHODS: *G. jasminoides* extract niosomes were prepared by modified thin film dispersion method. 30 rats were randomly divided into *G. jasminoides* extract group (57 mg/kg) and *G. jasminoides* extract liposome group (131 mg/kg) according to their weight. They were given relevant medicine intragastrically, once a day, for consecutive 7 days. 1 h after last administration, heart, liver, spleen, lung and kidney tissue were isolated, and HPLC method was adopted to the contents of active ingredients gardenoside in them. The targeting of *G. jasminoides* extract niosomes was evaluated by DTI quantitatively. RESULTS: Compared with *G. jasminoides* extract group, the contents of gardenoside in heart, spleen and brain tissue of rats increased significantly in *G. jasminoides* extract niosomes group ($P<0.01$), and DTI were 1.718, 1.972 and 13.071; the contents of gardenoside in liver and kidney decreased significantly ($P<0.01$), and DTI were 0.431 and 0.467, respectively. CONCLUSIONS: *G. jasminoides* extract niosomes change the distribution of gardenoside in rats, showing brain targeting effect and decreasing first pass effect for liver.

KEYWORDS *Gardenia jasminoides* extract; Niosome; Drug target index; Targeting; Gardenoside; Rat

栀子为茜草科植物栀子(*Gardenia jasminoides* Eills)的干燥成熟果实^[1],具有解热镇痛、镇静催眠、保肝利胆、抗抑郁、降压、抗血栓等作用^[2]。栀子提取物中的主要化学成分是环烯醚萜苷类化合物,以栀子苷计含量达到60%以上^[3]。研究表明,

栀子提取物中栀子苷对抑郁模型大鼠具有明显的改善作用^[4]。另有通过栀子粗提物对慢性应激导致抑郁模型小鼠行为学研究,结果也表明栀子提取物对抑郁模型小鼠行为有明显的改善作用^[5]。此外,还有报道显示,栀子苷具有抗病毒、抗抑郁、

519.
[5] 杨娟,张元珍,刘文惠. 935 MHz微波电磁辐射对小鼠胚泡着床的影响[J]. 生殖与避孕, 2008, 28(2):80.
[6] 邵帅,马增春,洪倩,等. 基于Nrf2-ARE通路的抗辐射有效活性成分筛选研究[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(1):29.
[7] 马惠荣,陈景伟,罗亚萍,等. 滋肾育胎丸对手机辐射大鼠卵巢功能和ATM蛋白表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(2):252.
[8] 何秋明,肖尚杰,夏慧敏. 大鼠阴道涂片的观察[J]. 广州医学院学报, 2007, 35(4):54.

[9] 林晓萍,李雯,沈华浩. 抗氧化应激转录因子-Nrf2的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(6):1234.
[10] Niture SK, Khatri R, Jaiswal AK. Regulation of Nrf2: an update[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 66(8):36.
[11] 马惠荣,陈景伟,栗晶晶,等. 900MHz拟手机电磁辐射对大鼠卵巢功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(10):39.
[12] 史云,杨胜华,陶莉莉,等. 滋肾育胎丸治疗脾肾虚弱型卵巢储备功能减退临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(4):29.
[13] 栾增强,曹文富,黄和贤,等. 延衰合剂对D-半乳糖衰老小鼠血清SOD、MDA、IL-2和睾酮的影响[J]. 中国药房, 2011, 22(7):589.

Δ基金项目:吉林省中医药管理局科技项目(No.2012-075)
*硕士研究生。研究方向:中药制剂。E-mail:379502816@qq.com

[#]通信作者:教授,硕士。研究方向:药物新剂型与新型给药系统研究。电话:0431-86172198。E-mail:weiyuzhang2003@126.com

(收稿日期:2015-06-26 修回日期:2015-12-03)
(编辑:林静)