

何首乌提取物对正常与荷肝癌小鼠的急性肝毒性研究^Δ

葛珍珍*, 张超, 冯光远, 杨红莉, 石璐缘, 孙震晓[#](北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

中图分类号 R285;R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)15-1358-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.15.05

摘要 目的:研究何首乌提取物对正常与荷肝癌小鼠的急性肝毒性。方法:50只ICR正常小鼠随机均分为正常对照(等容0.5% CMC-Na溶液)组、何首乌总提取物(1 500 mg/kg)组、何首乌乙醇提取物大孔树脂吸附后50%乙醇洗脱部位(简称R50部位,500 mg/kg)组、2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷(TSG,185 mg/kg)组、大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷(EG,2 mg/kg)组,灌胃给药,每天1次,连续10 d。40只荷肝癌小鼠随机均分为模型(等容0.5% CMC-Na溶液)组与R50部位高、中、低剂量(1 000,500,250 mg/kg)组,另设正常对照(等容0.5% CMC-Na溶液)组,灌胃给药,每天1次,连续10 d。观察小鼠一般状况,测定小鼠血液丙氨酸氨基转移酶(ALT)与天冬氨酸氨基转移酶(AST)活性,称定小鼠肝质量、体质量,计算肝脏系数。结果:与正常对照组比较,何首乌总提取物组、R50部位组、TSG组、EG组小鼠一般情况、ALT和AST活性、肝脏系数无明显改变($P>0.05$)。与正常对照组比较,模型组小鼠AST和ALT活性增强、肝脏系数升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,R50部位高、中剂量组小鼠ALT增强,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),R50部位中剂量组小鼠肝脏系数升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:何首乌水提取物、R50部位及其主要成分对正常小鼠无明显急性肝毒性,但同样剂量的R50部位可能加剧荷肝癌小鼠的肝功能异常,在一定范围内呈剂量正相关。

关键词 何首乌;肝毒性;大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷;2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷

Study on Acute Hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum* Extract in Normal and Hepatocarcinoma-bearing Mice

GE Zhen-zhen, ZHANG Chao, FENG Guang-yuan, YANG Hong-li, SHI Lu-yuan, SUN Zhen-xiao (College of TCM, Beijing University of TCM, Beijing 100102, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the acute hepatotoxicity effect of *Polygonum multiflorum* extract on normal and hepatocarcinoma-bearing mice. METHODS: Normal mice were divided into normal control group (constant volume 0.5% sodium carboxymethylcellulose), *P. multiflorum* total extract group (1 500 mg/kg), R50 group (500 mg/kg), 2, 3, 5, 4'-tetrahydroxy stilbene-2-O-β-D-glucoside group (TSG, 185 mg/kg), emodin-8-O-β-D-glucoside group (EG, 2 mg/kg); they were given relevant medicines intragastrically once a day for consecutive 10 days. Hepatocarcinoma-bearing mice were divided into normal control group (constant volume 0.5% sodium carboxymethylcellulose), model group (constant volume 0.5% sodium carboxymethylcellulose), R50 high-dose, medium-dose and low-dose groups (1 000, 500, 250 mg/kg); they were given relevant medicines intragastrically once a day for consecutive 10 days. The general conditions of mice were observed; and the activity of AST and ALT were determined; liver weight and body weight were also detected and liver coefficient was calculated. RESULTS: Compared with normal control group, general conditions, ALT, AST and liver coefficient had no obvious change in *P. multiflorum* total extract group, R50 group, TSG group and EG group ($P>0.05$). Compared with normal control group, AST, ALT and liver coefficient were increased in model group; there was statistical significance ($P<0.05$). Compared with model group, ALT of mice increased in R50 high-dose and medium-dose groups; there was statistical significance ($P<0.01$, $P<0.05$). Liver coefficient were increased in R50 medium-dose group; there was statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Water extract of *P. multiflorum* and its R50 part do not have obvious hepatotoxicity on normal mice. However, the same dose of R50 may aggravate liver injury in hepatocarcinoma-bearing mice, and have a dose-dependent manner within a certain range.

KEYWORDS *Polygonum multiflorum*; Hepatotoxicity; Emodin-8-O-β-D-glucoside; 2, 3, 5, 4'-tetrahydroxy stilbene-2-O-β-D-glucoside

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根,味苦、甘、涩,气微温,归肝、心、肾经,具有解毒、

^Δ 基金项目:北京中医药大学自主选题资助项目(No.2013-JYBZZ-
XS-088)

* 硕士研究生。研究方向:中药肝毒性。E-mail: janegezh-zhen@126.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:中药分子细胞药理学与毒理学。电话:010-84738646。E-mail: sunzxcn@hotmail.com

消痈、截疟、润肠通便之功效^[1]。药物性肝损伤(Drug-induced liver injury, DILI)是指由药物本身或其代谢产物引起的肝损伤。目前已知,数以千计的药物可引起肝损伤或有潜在肝毒性;很多药物的赋形剂、中草药以及保健药亦有导致肝损伤的可能^[2]。临床报道何首乌有一定肝毒性,症状类似急性肝炎^[3-5],会加重肝功能异常病情;服用何首乌可对乙肝患者造成较严重的肝损伤^[6]。笔者在体外筛选何首乌肝毒性成分时发现,何首乌乙醇提取物大孔树脂吸附后95%乙醇洗脱部位(简称R95

部位)及其主要成分大黄素能明显诱导人肝实质细胞凋亡^[7],但进一步动物实验研究发现R95部位及大黄素的肝毒性不明显(尚未发表)。另外,何首乌乙醇提取物大孔树脂吸附后50%乙醇洗脱部位(简称R50部位)对人肝细胞也有一定毒性作用,并在一定质量浓度范围内对人肝癌细胞具较强的杀伤作用而对人肝实质细胞的影响较小,R50部位及其主要成分在动物实验中的表现值得进一步研究^[8]。

本研究主要报道何首乌总提取物及其R50部位、R50部位主要成分2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-d-葡萄糖苷(2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O-β-d-glucoside, TSG)和大黄素-8-O-β-d-葡萄糖苷(Emodin-8-O-β-d-Glucoside, EG)对ICR正常小鼠的肝毒性,以及R50部位对荷肝癌小鼠肝毒性的实验研究结果,以为其临床应用提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

TGL-20M台式高速冷冻离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司);AU-400全自动生化分析仪(日本Olympus公司)。

1.2 药材

何首乌药材购自北京同仁堂饮片有限责任公司(批号:701001037),经笔者鉴定为真品。

1.3 药品与试剂

TSG(中国食品药品检定研究院,批号:110844-200908);EG(四川维克奇生物科技有限公司,批号:20714,纯度:≥98%);天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)测试盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.4 动物

ICR小鼠60只与荷肝癌H22小鼠40只,♂,体质量(20±2)g,均购自北京大学医学部动物实验中心[实验动物使用许可证号:SCXK(京)2011-0012]。

2 方法

2.1 何首乌总提取物与R50部位的提取

常规煎煮获取何首乌总提取物,将何首乌总提取物用AB-8大孔树脂吸附,先用水洗脱至洗脱液无色,再用50%乙醇洗脱至洗脱液无色,收集R50部位,贮藏,备用。

2.2 何首乌总提取物、R50部位及TSG、EG对正常小鼠的影响

2.2.1 分组与给药 50只ICR小鼠随机均分为5组,即正常对照(等容0.5%CMC-Na溶液)组、何首乌总提取物(1500 mg/kg)组、R50部位(500 mg/kg)组、TSG(185 mg/kg)组、EG(2 mg/kg)组。ig给药,每天1次,连续10 d。

2.2.2 一般情况观察 每天观察小鼠被毛、摄食、活动、排便等情况,定期称量小鼠体质量。

2.2.3 指标的测定 (1)AST、ALT活性的测定:按AST、ALT测试盒说明书测定AST、ALT活性。(2)肝脏系数的计算:末次给药1 h后处死小鼠,解剖观察各组小鼠肝脏大体情况,取小鼠肝脏称质量,按脏器质量与体质量的比值,计算肝脏系数。

2.3 R50部位对荷肝癌小鼠的影响

2.3.1 分组与给药 40只荷肝癌H22小鼠随机均分为4组,即模型(等容0.5%CMC-Na溶液)组与R50部位高、中、低剂量(1000、500、250 mg/kg)组,另取10只正常小鼠作正常对照(等容0.5%CMC-Na溶液)组。ig给药,每天1次,共10 d。

2.3.2 指标的测定 按“2.2.2”与“2.2.3”项下方法测定指标。

2.4 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS17.0软件处理分析实验数

据。多组间单因素比较先用单因素分析其正态分布,后以LSD法进行统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 何首乌总提取物、R50部位及TSG、EG对正常小鼠的影响

3.1.1 何首乌总提取物、R50部位及TSG、EG对正常小鼠一般情况的影响 给药期间各组小鼠一般情况均无异常,体质量增加趋势相同($P > 0.05$)。何首乌总提取物、R50部位及TSG、EG对正常小鼠体质量的影响见图1。

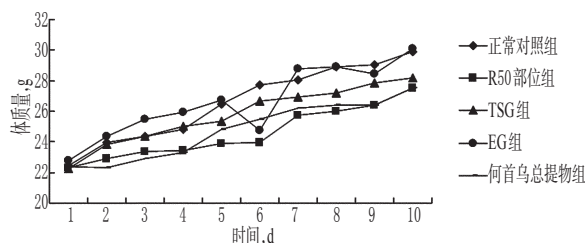


图1 何首乌总提取物、R50部位及TSG、EG对正常小鼠体质量的影响

Fig 1 Effects of *F. multiflorum* total extract, R50 part, TSG and EG on body weight of normal mice

3.1.2 何首乌总提取物、R50部位及TSG、EG对正常小鼠血清AST、ALT活性的影响 各组小鼠血清AST、ALT活性无明显差异($P > 0.05$)。何首乌总提取物、R50部位及TSG、EG对正常小鼠血清AST、ALT活性的影响见表1。

表1 何首乌总提取物、R50部位及TSG、EG对正常小鼠血清AST、ALT活性的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Effects of *P. multiflorum* total extract, R50 part, TSG and EG on the activities of AST and ALT in normal mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	AST,U/L	ALT,U/L
正常对照组	33.70±5.27	28.68±10.57
R50部位组	37.67±19.98	27.08±17.63
TSG组	37.58±17.40	27.13±10.70
EG组	31.37±2.62	22.98±12.26
何首乌总提取物组	35.97±4.07	27.47±12.63

3.1.3 何首乌总提取物、R50部位及TSG、EG对正常小鼠肝脏系数的影响 各组小鼠肝质量与肝脏系数无明显差异($P > 0.05$)。何首乌总提取物、R50部位及TSG、EG对正常小鼠肝脏系数的影响见表2。

表2 何首乌总提取物、R50部位及TSG、EG对正常小鼠肝脏系数的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 2 Effects of *P. multiflorum* total extract, R50 part, TSG and EG on liver coefficient in normal mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	体质量,g	肝质量,g	肝脏系数,%
正常对照组	27.87±1.17	1.35±0.18	4.81±0.41
R50部位组	25.78±1.69	1.24±0.10	4.57±0.20
TSG组	26.83±1.93	1.25±0.09	4.65±0.19
EG组	27.69±1.86	1.30±0.16	4.70±0.53
何首乌总提取物组	25.74±1.81	1.27±0.17	4.91±0.42

3.2 R50部位对荷肝癌小鼠的影响

3.2.1 R50部位对荷肝癌小鼠体质量的影响 给药期间,各给药组小鼠均有腹泻现象,随药物质量浓度的增加症状明显加强。实验结束时与正常对照组比较,各给药组小鼠体质量减轻,其中R50部位中剂量组小鼠体质量明显减少。R50部位对

荷肝癌小鼠体质量的影响见图2。

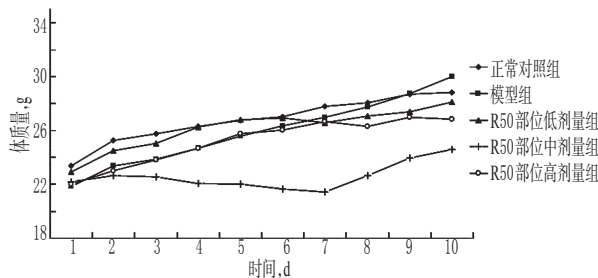


图2 R50部位对荷肝癌小鼠体质量的影响

Fig 2 Effects of R50 part on body weight of model mice

3.2.2 R50部位对荷肝癌小鼠血清AST、ALT活性的影响 与正常对照组比较,模型组与R50部位高、中、低剂量组小鼠血清AST、ALT活性增强,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,R50部位高、中剂量组小鼠血清ALT活性增强,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。R50部位对荷肝癌小鼠血清AST、ALT活性的影响见表3。

表3 R50部位对荷肝癌小鼠血清AST、ALT活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 3 Effects of R50 part on AST and ALT of model mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	AST, U/L	ALT, U/L
正常对照组	35.81 ± 10.32	35.35 ± 3.36
模型组	106.16 ± 17.13*	64.23 ± 18.83*
R50部位低剂量组	92.12 ± 30.08*	54.20 ± 17.07*
R50部位中剂量组	90.43 ± 20.69*	104.72 ± 13.54***
R50部位高剂量组	174.60 ± 37.47*	86.65 ± 19.92**

与正常对照组比较: * $P < 0.05$;与模型组比较: ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$
vs. normal control group: * $P < 0.05$; vs. model group: ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

3.2.3 连续给药对荷肝癌小鼠肝脏系数的影响 与正常对照组比较,模型组与R50部位高、中、低剂量组小鼠肝脏系数升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,R50部位中剂量组小鼠肝脏系数升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组小鼠肝质量变化不大,说明肝脏系数的增加主要为小鼠体质量下降引起。连续给药对荷肝癌小鼠肝脏系数的影响见表4。

表4 连续给药对荷肝癌小鼠肝脏系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 4 Effects of successive administration on liver coefficient of model mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	体质量, g	肝质量, g	肝脏系数, %
正常对照组	28.84 ± 1.83	1.11 ± 0.16	3.82 ± 0.40
模型组	30.01 ± 1.99	1.48 ± 0.21	4.95 ± 0.67*
R50部位低剂量组	28.10 ± 2.08	1.40 ± 0.27	4.97 ± 0.71*
R50部位中剂量组	24.60 ± 3.89	1.45 ± 0.27	5.91 ± 0.46**
R50部位高剂量组	26.85 ± 2.31	1.33 ± 0.20	4.95 ± 0.50*

与正常对照组比较: * $P < 0.05$;与模型组比较: ** $P < 0.05$
vs. normal control group: * $P < 0.05$; vs. model group: ** $P < 0.05$

4 讨论

本研究通过对正常及荷肝癌小鼠ig何首乌提取物、R50部位及TSG、EG,观察各组小鼠被毛、摄食、排泄、体质量等一般情况及肝功能血清酶学、脏脏系数等指标,初步考察并比较何首乌及其所含成分对正常及荷肝癌小鼠肝脏损伤的情况。结果表明,何首乌及其R50部位、TSG、EG对正常小鼠一般情况

均没有明显影响,各成分均没有表现明显的肝毒性,但对荷肝癌小鼠,同样剂量的R50部位可引起荷肝癌小鼠腹泻、体质量减轻,并加剧荷肝癌小鼠的肝损伤。

近年来,随着临床上何首乌肝毒性的病例报告增多,其肝毒性研究逐渐受到关注。有报道小鼠单次ig一定剂量的何首乌水提组分或醇提组分可造成急性肝损伤,并呈现一定的“量-时-毒”关系^[9]。考虑到临床上何首乌发生急性肝毒性的时间一般在连续用药1~4周,最短1~6 d^[3-4],本研究选用何首乌临床用药100倍的剂量作用小鼠10 d,考察其肝毒性作用,结果并没有发现明显的肝毒性。虽然选取考察的与肝损伤相关的指标与前者基本相同,如血液生化指标及肝脏系数等,但所用何首乌来源、提取方法、给药时间和剂量、小鼠品种等均不相同,结果尚不好比较。但是,笔者前期用SD大鼠所做的何首乌提取物的30 d及60 d的实验与本实验结果基本吻合:大鼠30 d及60 d实验中,各给药组大鼠肝脏系数及氨基转移酶(ALT、AST)没有明显变化。虽然大鼠肝脏病理学分析发现,60 d给药组大鼠脂肪变性、炎细胞浸润较明显,并随药物剂量加大而加重,但各给药组均没有发现明显的肝细胞坏死、胆汁淤积等病变^[10],这与临床上何首乌引起的急性肝毒性如ALT急剧升高、肝细胞凋亡或坏死等明显不同^[3-4]。结合目前血清药理学研究结果^[11],考虑何首乌肝毒性的发生可能与患者药物代谢酶异常有关,相关实验研究正在进行中。

近来研究发现,何首乌有一定抗肿瘤作用^[12],利用体外细胞系笔者发现R50部位在一定质量浓度范围内对人肝癌细胞有明显的抑制作用而对人肝实质细胞的影响较小^[8]。本研究考察了其对于荷肝癌小鼠肝脏的作用,结果发现,R50部位加剧了荷肝癌小鼠的肝功能异常。何首乌为补益药类,临床上常用于滋补肝肾的复方,提示临床上对已有肝功能异常的患者如肝炎或肝癌患者使用何首乌或含何首乌制剂时要慎重,注意监测肝功,以免造成二次伤害。

以往有关蒽醌类的实验研究发现,结合蒽醌致泄作用比游离蒽醌强^[13]。本研究中R50部位ig荷肝癌小鼠,各给药组小鼠均有腹泻现象,随药物质量浓度的增加症状明显加强,实验结束时各给药组与正常对照组比较体质量减轻,分析原因可能与其含有较多结合蒽醌有关,动物荷肝癌后胃肠功能下降,故R50部位组荷肝癌小鼠腹泻及体质量减轻较明显。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 164.
- [2] 刘蕾, 张晓岚. 药物性肝损伤诊断与防治进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 8(6): 477.
- [3] 孙震晓, 张力. 何首乌及其制剂相关肝损害国内文献回顾与分析[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(1): 26.
- [4] Jung KA, Min HJ, Yoo SS, et al. Drug-induced liver injury: twenty five cases of acute hepatitis following ingestion of Polygonum multiflorum Thunb[J]. Gut Liver, 2011, 5(4): 493.
- [5] 谢先吉, 马葵芬, 刘莹. 何首乌致肝损伤病例分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(32): 36.
- [6] Yuen MF, Tam S, Fung J, et al. Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study[J]. Aliment

香菇多糖对小鼠T淋巴细胞膜上离子通道基因表达的影响

刘国欣^{1*}, 邢建国², 李明春^{3#}, 付青姐³, 张彬³(1.石河子大学药学院, 新疆石河子 832000; 2.新疆维吾尔自治区药物研究所, 乌鲁木齐 830000; 3.解放军第401医院, 山东青岛 266000)

中图分类号 R285;R967 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)15-1361-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.15.06

摘要 目的:研究香菇多糖对小鼠T淋巴细胞膜上离子通道基因表达的影响。方法:40只KM小鼠随机分为对照(等容生理盐水)组与香菇多糖高、中、低剂量(12.5、2.5、0.5 mg/kg)组,腹腔注射,每天1次,连续30 d。末次给药1 h后处死小鼠,采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)法检测小鼠T淋巴细胞内电压门控钾离子通道(KV1.3)、Ca²⁺激活的钾离子通道(KCa3.1)、阳离子通道(TRPM7)、氯离子通道(Clswell)以及钙离子通道(CRAC)激活的调控元件基质相互作用因子1(STIM1)和组成分子orai1 mRNA的表达。结果:与对照组比较,香菇多糖中剂量组小鼠T淋巴细胞KV1.3、KCa3.1、STIM1、orai1、TRPM7、Clswell mRNA表达增强,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:香菇多糖可提高小鼠T淋巴细胞增殖及活性,其机制与增强T细胞上的KV1.3、KCa3.1、orai1、STIM1、TRPM7、Clswell mRNA表达有关。

关键词 香菇多糖;T淋巴细胞;离子通道

Effects of Lentinan on Gene Expression of Ion Channels in T Lymphocyte Membrane Isolated from Mice

LIU Guo-xin¹, XING Jian-guo², LI Ming-chun³, FU Qing-jie³, ZHANG Bin³(1.Pharmaceutical College of Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832000, China; 2.Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830000, China; 3. No. 401 Hospital of PLA, Shandong Qingdao 266000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of lentinan (LTN) on gene expression of ion channels in T lymphocyte membrane of mice. METHODS: 40 KM mice were randomly divided into 4 groups: normal control group (constant volume of normal saline) and LTN high-dose, medium-dose and low-dose groups (12.5, 2.5, 0.5 mg/kg) intravenously once a day for consecutive 30 days. All mice were sacrificed 1 h after last administration. RT-q PCR was used to measure the mRNA expression of KV1.3, KCa3.1, STIM1, orai1, TRPM7 and Clswell in T lymphocytes isolated from mice. RESULTS: Compared with normal control group, there was statistical significance in the expression of KV1.3, KCa3.1, STIM1, orai1, TRPM7, Clswell gene in T lymphocytes isolated from mice in LTN medium-dose group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The lentinan enhance the proliferation and activity of T lymphocytes isolated from mice, which is associated with the expression of KV1.3, KCa3.1, STIM1, orai1, TRPM7 and Clswell genes.

KEYWORDS Lentinan; T lymphocytes; Ion channel

T淋巴细胞是生物体内最重要的免疫活性细胞之一,主行细胞免疫应答,并参与体液免疫应答,在人体的免疫系统功能中发挥着重要作用。T淋巴细胞膜上主要有电压门控钾离子通道(KV1.3)、Ca²⁺激活的钾离子通道(KCa3.1)、阳离子通道

(TRPM7)、氯离子通道(Clswell)4种离子通道^[1]以及钙离子通道(CRAC)激活的调控元件[基质相互作用因子(STIM)1和组成分子orai1],这些离子通道的活动与离子跨膜运动、膜电位变化以及T淋巴细胞活化、增殖密切相关。KV1.3受膜电位控

Pharmacol Ther, 2006, 24(8): 1 179.

- [7] 张瑞晨,刘斌,孙震晓,等.何首乌提取物对人正常肝细胞L02周期阻滞及凋亡的影响[J].中西医结合学报, 2010, 8(6): 554.
- [8] 张瑞晨,张超,孙震晓,等.何首乌不同分离部位对人正常肝L02细胞和肝癌HepG2细胞的杀伤作用[J].中国中药杂志, 2012, 37(12): 1 830.
- [9] 黄伟,张亚囡,孙蓉.何首乌不同组分单次给药对小鼠肝

毒性“量-时-毒”关系研究[J].中国药物警戒, 2011, 8(4): 193.

- [10] 张超,张瑞晨,孙震晓.何首乌生品与炮制品对大鼠肝脏的毒理学研究[J].中药材, 2013, 36(9): 1 416.
- [11] 杨红莉,孙震晓.何首乌含药血清对体外培养肝脏细胞活力的影响[J].中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(1): 110.
- [12] 杨红莉,葛珍珍,孙震晓.何首乌药理研究最新进展[J].中药材, 2013, 36(10): 1 713.
- [13] 张挺,吕圭源.炮制前后何首乌蒽醌类含量的比较研究[J].浙江中医药大学学报, 2009, 33(6): 872.

(收稿日期:2013-12-19 修回日期:2014-02-13)

* 硕士研究生。研究方向:免疫药理学。电话:0532-51872904。E-mail: liuguoxin44@163.com

通信作者:主任药师,教授,硕士。研究方向:免疫药理学。电话:0532-51870086。E-mail: LMC401y@163.com