

• 实验研究 •

伸筋草与甲氨蝶呤对类风湿性关节炎大鼠的疗效及肝毒性比较分析

王 彬¹, 王 芳¹, 宋丽丽¹, 庞 坦¹, 丁利营², 庄朋伟¹, 杨 珍^{1*}, 张艳军^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津嘉氏堂科技有限公司, 天津 300457

摘要: **目的** 比较伸筋草与甲氨蝶呤治疗大鼠类风湿性关节炎(RA)的疗效及安全性(肝毒性)。**方法** 40只雄性SD大鼠,随机分为对照组、模型组、甲氨蝶呤组及伸筋草高、低剂量组。采用牛Ⅱ型胶原蛋白-不完全弗氏佐剂乳剂诱导复制RA大鼠模型,通过检测各组大鼠后足趾容积、血清中类风湿因子(RF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,系统比较伸筋草与甲氨蝶呤治疗RA的疗效。通过检测各组大鼠血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(T-BIL)水平,评价伸筋草与甲氨蝶呤治疗RA时是否伴有肝毒性,对两者的安全性进行比较。**结果** 与对照组相比,模型组大鼠后足趾容积、血清中RF、TNF- α 、IL-1 β 水平均明显升高($P < 0.01$);与模型组相比,给予伸筋草高、低剂量和甲氨蝶呤后均可显著降低大鼠后足趾容积及血清中RF、TNF- α 、IL-1 β 水平($P < 0.05$)。与对照组相比,模型组大鼠血清中ALT、AST、TBIL水平无变化;与模型组相比,甲氨蝶呤组大鼠血清中ALT、AST水平显著升高($P < 0.01$),伸筋草高剂量组大鼠血清中ALT、AST、TBIL水平无变化。**结论** 伸筋草治疗RA的疗效与临床常用药甲氨蝶呤相当,未表现出肝毒性,与甲氨蝶呤相比更安全。

关键词: 伸筋草; 甲氨蝶呤; 类风湿性关节炎; 疗效; 肝毒性

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)05-0861-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.001

Comparison of efficacy and hepatotoxicity about *Lycopodium Herba* and methotrexate in treatment of rheumatoid arthritisWANG Bin¹, WANG Fang¹, SONG Li-li¹, PANG Tan¹, DING Li-ying², ZHUANG Peng-wei¹, YANG Zhen¹, ZHANG Yan-jun¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Joystar Technology Co., Ltd, Tianjin 300457, China

Abstract: **Objective** To compare the efficacy and safety (hepatotoxicity) of *Lycopodium Herba* and methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Forty SD male rats were randomly divided into control group, model group, methotrexate group, *Lycopodium Herba* high-dose and low-dose group. RA model was induced by bovine collagen-incomplete Freund's adjuvant. The therapeutic efficacy of *Lycopodium Herba* and methotrexate in treatment of RA were systematically compared by detecting the hind paw volume of rats and the levels of serum RF, TNF- α and IL-1 β in each group. To evaluate whether there was a difference in hepatotoxicity between the two drugs, the levels of serum ALT, AST and TBIL of rats in each group were detected, that to compare the safety. **Results** Compared with the control group, the hind paw volume of the rats in the model group, as well as the levels of serum RF, TNF- α and IL-1 β increased significantly ($P < 0.01$). Compared with the model group, the hind paw volume and the levels of serum RF, TNF- α and IL-1 β of the rats in the high-dose and low-dose *Lycopodium Herba* groups, and methotrexate treatment groups obviously decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of serum ALT, AST and TBIL of the rats in the model group did not change. Compared with the model group, the levels of serum ALT and AST of the rats in the methotrexate group were significantly increased ($P < 0.01$); the

收稿日期: 2021-01-19

基金项目: 天津市教委科研计划项目(2017KJ132)

作者简介: 王 彬(1997—),女,天津人,硕士研究生,研究方向为中药药理学。E-mail: nibgnaw131@163.com

*通信作者: 杨 珍(1987—),女,实验师,研究方向为中药信息学及中药药理。E-mail: yzwygb@126.com

张艳军(1967—),男,教授,研究方向为中药药理。E-mail: zyjsunye@163.com

levels of serum ALT, AST, and TBIL of the rats in the high doses of *Lycopodium Herba* were unchanged. **Conclusion** The therapeutic efficacy of *Lycopodium Herba* is similar to methotrexate which commonly used in clinical treatment of RA. However, there was no obvious toxicity to the liver and it showed greater safety than methotrexate.

Key words: *Lycopodium Herba*; methotrexate; rheumatoid arthritis; efficacy; hepatotoxicity

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性、进行性、多发性、侵袭性的, 以关节滑膜炎和关节外病变为主要临床表现的自身免疫性疾病^[1], 其致残率高, 严重危害人类健康^[2]。RA 相关自身免疫性病理过程中会诱导适应性免疫反应, 此过程中会产生类风湿因子 (RF)。同时多种炎症级联反应发生, 产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β) 等炎性因子^[3], 给患者带来极大痛苦。目前, RA 发病机制尚不明确, 西医一般采用非甾体抗炎药、糖皮质激素、改变病情药、生物制剂等药物进行治疗^[4-5]。其中甲氨蝶呤是现在 RA 治疗的基石, 被欧洲抗风湿病联盟和美国风湿病学会定位于早期 RA 治疗的首选用药^[6-8], 在早期抑制炎症反应、持续控制病情方面发挥巨大作用, 但常常伴有肝毒性等副作用^[9-11]。

伸筋草为石松科植物石松 *Lycopodium japonicum* Thunb. 的干燥全草, 具有祛风散寒、除湿消肿、舒筋活络等功效, 主要用于治疗关节疼痛、屈伸不利等症^[12]。临床应用历史悠久, 疗效确切, 无副作用报道。现代研究表明伸筋草具有抗炎、镇痛、免疫调节作用, 可降低血清中 RF 水平, 具有治疗 RA 作用^[13-15]。鉴于此, 本研究对伸筋草与甲氨蝶呤治疗 RA 的疗效及是否具有肝肾毒性进行系统评价, 为伸筋草的推广应用提供科学依据, 为开发安全有效的治疗 RA 创新中药提供研究思路。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠, 6~8 周龄, 雄性, 体质量 (200±20) g, 购于北京维通利华实验动物中心, 许可证 SCXK (京) 2012-0006, 饲养于中国医学科学院放射医学研究所实验动物中心 SPF 级动物实验室。

1.2 药物与试剂

伸筋草购于北京华邈药业有限公司, 经天津中医药大学中药鉴定学教研室李天祥教授鉴定为石松科植物石松 *Lycopodium japonicum* Thunb. 的干燥全草。甲氨蝶呤片 (2.5 mg/片, 上海医药集团有限公司信宜制药总厂, 批号 036150601)。牛 II 型胶原蛋白 (美国 Chondrex 公司); 不完全弗氏佐剂 (美国

Chondrex 公司); RF (北京豪迈生物技术有限公司), 大鼠 IL- 1β ELISA 试剂盒 (上海研拓生物科技有限公司, FA01588B), 大鼠 TNF- α ELISA 试剂盒 (上海研拓生物科技有限公司, FA01721B), 丙氨酸转氨酶 (ALT) 试剂盒、天冬氨酸转氨酶 (AST) 试剂盒、总胆红素 (T-BIL) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所)。

2 方法

2.1 伸筋草提取液的制备

称 600 g 伸筋草, 置于 10 L 圆底烧瓶中, 分别用 10 倍量和 6 倍量的 75%乙醇加热回流提取 2 次, 提取时间各为 1 h, 合并 2 次滤液, 浓缩至 300 mL (生药量 2 g/mL), 得相应提取物^[16]。

2.2 RA 大鼠模型制备、分组及给药

取 40 只雄性 SD 大鼠适应性饲养 1 周后, 随机分为对照组、模型组、甲氨蝶呤组 (0.5 mg/kg)、伸筋草低、高剂量组 (5、20 g/kg) 组, 每组 8 只。其中伸筋草低、高剂量给药量分别相当于临床等效剂量的 5、20 倍, 给药质量浓度分别为 1、2 g/mL。取等体积牛 II 型胶原蛋白与不完全弗氏佐剂, 混合, 30 000 r/min, 匀浆 2.5 min, 制备牛 II 型胶原-不完全弗氏佐剂乳剂。实验开始时, 除对照组外, 将 200 μ L 牛 II 型胶原-不完全弗氏佐剂乳剂注射于各组大鼠尾部皮下, 进行初次免疫, 1 周后注射 200 μ L 牛 II 型胶原-不完全弗氏佐剂乳剂进行 2 次免疫。2 次免疫后 3 d 即可获得稳定的 RA 大鼠模型。模型复制成功后, 甲氨蝶呤组和伸筋草高、低剂量组分别 ig 给予相应药物, 伸筋草给药频率为每天 1 次, 甲氨蝶呤为每周 2 次; 对照组和模型组每天给予相同体积生理盐水, 连续 4 周。所有大鼠末次给药 2 h 后进行麻醉取材, 腹主动脉取血, 离心分取血清。取大鼠肝脏, 于 10%中性福尔马林溶液中固定 48 h, 置脱钙液中脱钙, 石蜡包埋, 行 HE 染色。

2.3 治疗 RA 药效学评价

检测各组大鼠后足趾容积, 血清中 RF、IL- 1β 、TNF- α 水平, 观察各组大鼠后足踝关节病理变化, 对伸筋草和甲氨蝶呤治疗 RA 药效进行评价并进行比较。造模前用纹身液在大鼠后足踝关节处纹出一条横线作为标记线, 以保证每次测量位置的一致性。

应用 YLS-7B 足趾容积测量仪测量大鼠后足趾容积, 测量时使标记线与水平线重合, 进行读数, 每周 1 次。按试剂盒说明书, 采用 ELISA 方法测定各组大鼠血清中 RF、IL-1 β 、TNF- α 水平。

2.4 肝毒性评价

ALT、AST、TBIL 是临床上肝毒性重要指标^[17-18]。取上述分离好的血清, 按试剂盒说明书, 采用 ELISA 方法测定各组大鼠血清中 ALT、AST、TBIL 水平, 对大鼠是否出现肝毒性进行评价。

2.5 统计方法

应用 SPSS 17.0 软件进行单因素方差分析 (one-way ANOVA), 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 伸筋草与甲氨蝶呤治疗 RA 药效比较

3.1.1 各组大鼠足趾容积比较 每周测量各组大鼠后足趾容积 1 次, 结果见图 1。与对照组相比, 模型组大鼠后足趾容积升高, 具有极显著差异 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 甲氨蝶呤组和伸筋草高、低剂量组大鼠后足趾容积降低, 具有显著差异 ($P < 0.05$)。与甲氨蝶呤组相比, 伸筋草高、低剂量组大鼠后足趾容积具有降低趋势, 但无统计学意义。

3.1.2 各组大鼠血清 RF 水平比较 根据试剂盒说明书, 利用 ELISA 方法检测各组大鼠血清中 RF 水平, 结果见表 1。与对照组相比, 模型组大鼠血清中 RF 水平明显升高, 具有极显著差异 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 甲氨蝶呤组大鼠血清中 RF 水平明显下降, 具有显著差异 ($P < 0.05$); 伸筋草高、低剂量组大鼠血清中 RF 水平明显下降, 具有极显著差异 ($P < 0.01$)。与甲氨蝶呤组相比, 伸筋草高、低剂量组大鼠血清中 RF 水平无明显差异。

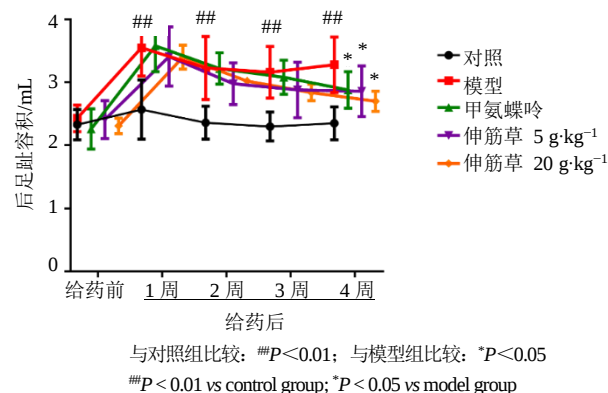


图 1 各组大鼠足趾容积 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 1 Hind paw volume of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

表 1 各组大鼠血清 RF、TNF- α 、IL-1 β 水平 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 RF, TNF- α and IL-1 β levels in serum of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	RF/ (IU·mL ⁻¹)	TNF- α / (ng·L ⁻¹)	IL-1 β / (ng·L ⁻¹)
对照	—	0.20±0.06	13.5±1.9	12.5±2.5
模型	—	0.64±0.09 ^{##}	29.6±4.2 ^{##}	25.4±3.4 ^{##}
甲氨蝶呤	5.0×10 ⁻⁴	0.47±0.13*	23.6±3.2**	18.9±2.3**
伸筋草	5	0.42±0.11**	22.8±3.1**	17.5±2.5**
	20	0.36±0.08**	22.8±3.9**	16.8±1.5**

与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

3.1.3 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 水平比较 根据试剂盒说明书, 利用 ELISA 方法检测各组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平, 结果见表 1。与对照组相比, 模型组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平明显升高, 具有极显著差异 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 甲氨蝶呤组、伸筋草高剂量组、伸筋草低剂量组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平明显下降, 具有极显著差异 ($P < 0.01$)。与甲氨蝶呤组相比, 伸筋草高、低剂量组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平无明显差异。

3.2 伸筋草与甲氨蝶呤肝毒性比较

根据试剂盒说明书, 利用 ELISA 方法检测各组大鼠血清中 ALT、AST、TBIL 水平, 结果见表 2。与对照组相比, 模型组大鼠血清中 ALT、AST、TBIL 水平无统计学差异。与模型组相比, 甲氨蝶呤组大鼠血清中 ALT、AST 水平明显升高, 具有极显著差异 ($P < 0.01$), TBIL 水平无统计学差异; 与模型组相比, 伸筋草高剂量组大鼠血清中 ALT、AST、TBIL 水平无明显变化。

对大鼠肝脏进行病理检测, 结果见图 2。对

表 2 各组大鼠血清 ALT、AST、TBIL 水平 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 ALT, AST, and TBIL levels in serum of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	TBIL/ (μ mol·L ⁻¹)
对照	—	40±9	121±13	6.9±1.2
模型	—	36±2	121±18	6.7±1.0
甲氨蝶呤	5.0×10 ⁻⁴	98±17**	164±17**	8.7±3.5
伸筋草	20	37±7	140±19	7.0±0.7

与模型组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group

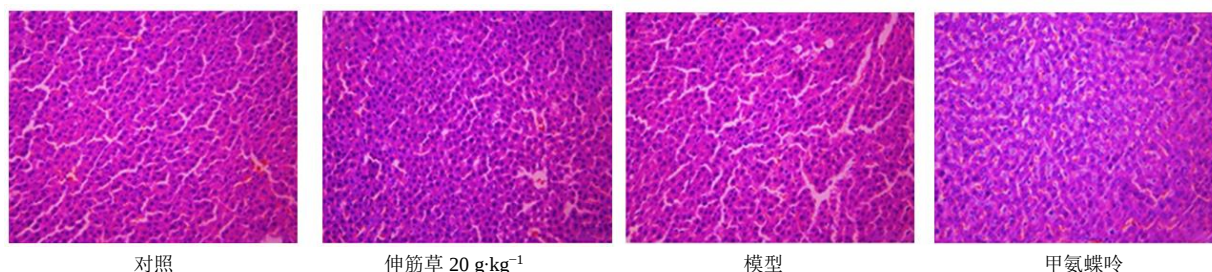


图 2 各组大鼠肝脏病理检测结果

Fig. 2 Histopathological examination of livers of rats in each group

照组肝细胞轮廓清晰,排列整齐,未见明显病变;模型组肝细胞轮廓清晰,排列整齐,未见明显病变;伸筋草高剂量组肝细胞轮廓清晰,排列整齐,未见明显病变;甲氨蝶呤组肝细胞水肿(胞浆疏松化),部分细胞空泡样变性。

4 讨论

RA 是一种自身免疫性疾病,临床以慢性对称性多关节肿痛伴晨僵等为特征。与 RA 相关的致病性自身免疫过程诱导适应性免疫反应,可通过自身抗体的产生来识别,如 RF 等。常见症状为关节肿胀,血清中 RF 水平升高,因此 RF 被认为是 RA 的关键诊断指标之一^[19]。同时,也会发生多种促炎级联反应,释放 TNF- α 、IL-1 β 等,给患者带来极大痛苦^[20-21]。

目前,甲氨蝶呤是治疗 RA 常用药物,价格低廉,疗效显著,但因不同个体对其的敏感性和耐受性存在差异,常常会引起多种不良反应。有文献报道^[22]指出,因其肝毒性等副作用较大致使每周仅可服用 1 次,严重影响了治疗效果。因此,寻找安全有效的治疗 RA 药物尤为重要。

伸筋草是治疗 RA 的一种传统中药,现代药理学研究表明其具有抗炎、抗风湿作用^[23]。本研究对甲氨蝶呤与伸筋草治疗 RA 的疗效及安全性(肝毒性)比较,发现伸筋草可显著降低 RA 模型大鼠后足趾容积和血清中 RF 含量,可显著降低 RA 模型大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 等炎性因子水平,其疗效与甲氨蝶呤相当。ALT 主要分布在肝细胞的胞浆中,相较于 AST,是更为准确的肝毒性标志物,并且在一定范围内可以评估肝脏的损伤程度。AST 主要分布在肝脏、红细胞和肌肉中。当 AST 明显升高时提示有肝实质的广泛损害,预后不良。在肝损伤期间,血清中的 ALT、AST 含量升高,是由于肝细胞膜完整性丧失,膜通透性改变,ALT、AST 被释放到血清中且难以进入肝细胞循环系统,从而引

起肝细胞损伤^[24-25]。TBIL 是血红蛋白的分解产物,包括直接胆红素和间接胆红素,TBIL 浓度变化与肝损伤程度密切相关^[26]。本研究通过检测各组大鼠血清中 ALT、AST、TBIL 水平及肝脏病理检测,对伸筋草和甲氨蝶呤治疗 RA 时是否伴有肝损伤进行比较。结果发现,甲氨蝶呤治疗 RA 时伴有肝毒性。相较于模型组,伸筋草高剂量组大鼠血清中 ALT、AST、TBIL 水平无变化,肝脏病理显示未发生明显病变,表明伸筋草治疗 RA 较甲氨蝶呤更具安全性。

本研究结果表明,伸筋草用于治疗 RA 疗效显著,治疗安全性较高,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Horta-Baas G, Romero-Figueroa M D S, Montiel-Jarquín A J, *et al.* Intestinal dysbiosis and rheumatoid arthritis: A link between gut microbiota and the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 48
- [2] Scott D L, Wolfe F, Huizinga T W J. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1094-1108.35189.
- [3] Corvaisier M, Delneste Y, Jeanvoine H, *et al.* IL-26 Is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation [J]. *PLoS Biol*, 2012, 10(9): e1001395.
- [4] 池里群, 周彬, 高文远, 等. 治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(15): 2851-2858.
- [5] Blaess J, Walther J, Petitdemange A, *et al.* Immunosuppressive agents for rheumatoid arthritis: a systematic review of clinical trials and their current development stage [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2020, 12(12): 1-12.
- [6] Smolen J S, Landewé R B M M, Bijlsma J W J J, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update [J]

- Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 685-699.
- [7] 孙雨. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的不良反应综述[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(2): 78-80.
- [8] Sardar S, Andersson Å. Old and new therapeutics for rheumatoid arthritis: *in vivo* models and drug development [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(1): 2-13.
- [9] Osuga T, Ikura Y, Kadota C, *et al.* Significance of liver biopsy for the evaluation of methotrexate-induced liver damage in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1961-1966.
- [10] Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(7): 1100-1104.
- [11] Darwish S F, El-Bakly W M, Arafa H M, *et al.* Targeting TNF- α NF- κ B activation by bee venom: Role in suppressing adjuvant induced arthritis and methotrexate hepatotoxicity in rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79284.
- [12] 蔡卓亚, 周自桂, 李萍, 等. 伸筋草化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 297-304.
- [13] 张东军, 边晓燕, 尹丽颖, 等. 伸筋草乙醇提取物对佐剂性关节炎大鼠治疗作用的实验研究 [J]. 中医药学报, 2010, 38(4): 41-42.
- [14] 敖鹏, 周忠光, 韩玉生等. 伸筋草氯仿提取物对佐剂性关节炎大鼠血清 RF、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量的影响[J]. 中医药信息, 2013, 03(3): 129-129.
- [15] 苗兵, 杨金, 周忠光, 等. 伸筋草乙醇提取物对佐剂性关节炎大鼠类风湿因子和血清细胞因子的影响 [J]. 中医药信息, 2008, 25(3): 22-24.
- [16] Yang Z, Yin Q S, Ma J, *et al.* Screen the effective components of *Lycopodium herba* on rheumatoid arthritis with the aid of spectrum-effect relationship and uncover its potential mechanism [J]. *Inflammation*, 2020, 43(6): 2087-2097.
- [17] Sun J C, Slavov S, Schnackenberg L K, *et al.* Identification of a metabolic biomarker panel in rats for prediction of acute and idiosyncratic hepatotoxicity [J]. *Comp Struct Biotechnol J*, 2014, 10(17): 78-89.
- [18] Jeong I, Park J S, Cho Y J, *et al.* Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 3(2): 167-172.
- [19] 安琴, 徐翠霞. 血清 RF 与抗 CCP 抗体在 RA 患者中的表达意义 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(20): 107-108.
- [20] 陈莹, 杨路, 洗培凤, 等. 不同蜂针剂量对佐剂性关节炎大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1151-1154.
- [21] 赵紫琴, 徐瑾, 王瑞琳, 等. 类风湿性关节炎滑膜组织中 NLRP3 炎性小体及下游因子 IL-1 β /IL-18 的表达及意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(5): 534-538.
- [22] 潘智然. 不同剂量甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的不良反应探讨 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(34): 92-93, 96.
- [23] 刘静, 年华, 徐熠, 等. 伸筋草生物碱对佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 869-872.
- [24] Chen C, Lin B B, Qi S S, *et al.* Protective effects of salidroside on lead acetate-induced oxidative stress and hepatotoxicity in Sprague-Dawley rats [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 191(2): 426-434.
- [25] Amang A P, Kodji E, Mezui C, *et al.* *Opilia celtidifolia* hepatoprotective effects of aqueous extract of (Opiliaceae) leaves against ethanol-induced liver damage in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 6297475.
- [26] 苗玉发, 康慧君, 王超, 等. 血清维生素 D 结合蛋白水平检测对大鼠肝毒性诊断的评价研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 6-10.

[责任编辑 刘东博]