

肝豆灵片联合二巯丙磺酸钠对痰瘀互结型肝豆状核变性
患者血清丙二醇、超氧化物歧化酶的影响

方媛¹，张静¹，陈怀珍^{1*}，赵漫丽²，王玉²，方向¹
(1. 安徽中医药大学 第一附属医院，合肥 230031；
2. 安徽中医药大学 研究生部，合肥 230038)

〔摘要〕 目的:观察肝豆灵联合二巯丙磺酸钠治疗对痰瘀互结型肝豆状核变性患者血清丙二醇(MDA),超氧化物歧化酶(SOD)的影响,并探讨其作用机制。方法:选取安徽中医药大学第一附属医院脑病科确诊为肝豆状核变性的住院患者 120 例,随机分为对照组和治疗组,各 60 例,其中对照组使用二巯丙磺酸钠常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用肝豆灵片,治疗 4 个疗程。在治疗前后分别进行血清 MDA,SOD,24 h 尿铜、神经功能评分等相关指标评估。结果:与治疗前比较,两组治疗后血清 MDA 含量均减低,SOD 活性均增加($P<0.05$),治疗组优于对照组($P<0.01$);两组神经功能评分均下降($P<0.05$),治疗组疗效优于对照组($P<0.01$);两组治疗后 24 h 尿铜均有明显改善,其中治疗组改变显著($P<0.01$),治疗组驱铜效果优于对照组($P<0.05$);两组肝功能指标均有降低($P<0.05$),治疗组显著优于对照组($P<0.01$)。两组铜蓝蛋白与铜氧化酶治疗前后变化不大。根据两组不良反应分析,发现治疗组副作用小。结论:中西医结合治疗能明显降低肝豆状核变性患者中血清 MDA 含量,增加 SOD 活性,可以加强驱铜效果,改善临床症状,在一定程度上可以延缓病情进展,减轻患者痛苦。且不良反应较少,安全性高,在临床上得到广泛运用。

〔关键词〕 肝豆灵片;二巯丙磺酸钠;痰瘀互结型;肝豆状核变性;丙二醇;超氧化物歧化酶
〔中图分类号〕 R287;R742.4 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2017)13-0180-05
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.2017130180
〔网络出版地址〕 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170324.1433.052.html>
〔网络出版时间〕 2017-03-24 14:33

Effect of Gandouling Tablet Combined with Sodium Dimercaptopropane Sulfonate on
Propylene Glycol and Superoxide Dismutase Levels in Serum of Patients with
Phlegm and Blood Stasis Type Wilson’s Disease

FANG Yuan¹, ZHANG Jing¹, CHEN Huai-zhen^{1*}, ZHAO Man-li², WANG Yu², FANG Xiang¹
(1. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;
2. Postgraduate Education, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

〔Abstract〕 **Objective:** To observe the effect of Gandouling tablet combined with Sodium Dimercaptopropane Sulfonate on the levels of propylene glycol and superoxide dismutase in serum of patients with phlegm and blood stasis type Wilson’s disease (WD), and investigate its mechanism. **Method:** The 120 WD patients in The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine were randomly divided into control group and treatment group, with 60 cases in each group. Patients in control group received Sodium Dimercaptopropane Sulfonate routine treatment, and patients in treatment group added Gandouling tablets based on the treatment in control group for a total of 4 treatment courses. Before and after treatment, the serum propylene

〔收稿日期〕 20161227(015)
〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(81102592);安徽省高校省级自然科学基金项目(KJ2013Z170)
〔第一作者〕 方媛,在读硕士,从事运动障碍性疾病的研究,Tel:15255184177,E-mail:923137060@qq.com
〔通讯作者〕 *陈怀珍,硕士,主任医师,从事运动障碍性疾病的研究,Tel:13856068622,E-mail:chhz2000@163.com

glycol (MDA), superoxide dismutase (SOD), 24 h urine copper and other indicators such as neurological function scores were observed. **Result:** In the both groups after treatment, MDA content was decreased, SOD activity was increased ($P < 0.05$), and the effect in treatment group was significantly better than that in control group ($P < 0.05$); neurological function scores were decreased in both groups ($P < 0.05$), and the effect in treatment group was significantly better than that in control group ($P < 0.01$); 24 h urine copper was improved in both groups, and the effect in treatment group was more significant ($P < 0.01$); the decoppering effect in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$); liver function indexes were decreased in both groups ($P < 0.05$), and the effect in treatment group was significantly better than that in control group ($P < 0.01$). However, ceruloplasmin and copper oxidase levels did not change much after treatment in both groups. The adverse reactions results showed that there were less side effects in treatment group. **Conclusion:** The combination of traditional Chinese and Western medicine treatment can significantly reduce the content of serum MDA in WD patients, increase the activity of SOD, strengthen the decoppering effect, improve clinical symptoms, and to a certain extent, it can delay the progress of the disease and relieve pain for the patients. Moreover, it had less adverse reactions with high safety, so it should be widely used in clinical application.

[**Key words**] Gandouling tablet; Sodium dimercaptopropane sulfonate; phlegm and blood stasis type; Wilson's disease; propylene glycol (MDA); superoxide dismutase (SOD)

肝豆状核变性(WD)是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍性疾病。WD 是因为 ATP7B 基因突变,导致其功能出现缺陷,以致体内铜蓝蛋白(CP)合成障碍和胆汁铜排泄障碍,大量的铜沉积于肝、脑、角膜等脏器组织,引起相应的功能障碍,常表现为锥体外系症状、肝脏症状、角膜 K-F 环等,是少数可以治疗的遗传代谢性疾病之一。铜是人体内构成多种具有酶活性的金属蛋白酶,包括细胞色素氧化酶、超氧化物歧化酶、单胺氧化酶、酪氨酸酶等,其作用极其复杂。肝豆状核变性是体内的铜过量,导致了铜中毒。研究证明,过量铜会加重体内氧自由基的产生,诱导氧化应激损伤^[1]。超氧化物歧化酶(SOD)是人体中抗氧化应激系统的抗氧化酶之一,虽然适量增加铜的吸收能够增加机体铜依赖性的 SOD 水平,但过多的铜会引起机体抗氧化系统受损,SOD 水平会降低。丙二醇(MDA)是脂质氢过氧化物受损后形成的主要醛类,能够很好的反映氧自由基的多少。因此,SOD 与 MDA 可以反映 WD 患者的氧化应激状态。有文献报道 WD 主要是 CP 合成障碍致其减低,CP 在催化二价铁氧化为三价铁的氧化反应时,有利于过氧化物自由基的迅速消除,因此会引起 WD 患者 SOD 活性降低,MDA 含量升高^[2]。有研究认为,WD 患者存在着自由基系统的代谢紊乱,氧化物水平升高,抗氧化物水平下降^[3]。目前对于 WD 的治疗主要有二巯丙磺酸钠、青霉胺等金属螯合剂治疗,具有驱铜量高,改善症状等优点,但对已存在严重神经症状的 WD 患者往往难以达到效果,而且

会出现一系列不良反应,如过敏反应、骨髓抑制、胃肠道刺激等。大大降低了用药的安全性,长期应用也受到限制。中医中药治疗本病有较好疗效,本病已成为中医药治疗的优势病种。本研究运用肝豆灵联合二巯丙磺酸钠治疗 WD,观察其对血清中 MDA 含量,SOD 活性及神经功能缺损程度的影响。

1 资料与方法

1.1 对象 选取 2015 年 1 月到 2016 年 5 月安徽中医药大学第一附属医院脑病科确诊为 WD 的住院患者 120 例,符合排除纳入标准,随机分为对照组和治疗组,各 60 例。治疗组男 29 例,女 31 例;年龄 5~43 岁,平均(26.25±8.30)岁;对照组男 31 例,女 29 例;年龄 9~42 岁,平均(22.67±7.06)岁;这两组患者未出现研究资料的不完整性,最终均纳入此次研究中。两组患者在性别、年龄方面比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 WD 诊断标准参照 2008 年中华医学会神经病学分会制定的《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》^[4]制定。中医辨证标准参考文献[5]拟定,分为湿热内蕴证、痰瘀互结证、肝气郁结证、肝肾阴亏证、脾肾阳虚证,本次研究主要辨证为痰瘀互结证,具体表现:言语謇涩,肢体抖动,屈伸不利,表情呆板,反应迟钝,泛恶流涎,胸脘痞满,纳呆便秘,胁下积块,触按疼痛,肌肤甲错,舌质黯淡或有瘀斑,苔薄腻,脉弦滑。

1.3 纳入标准 ①年龄 5~45 岁;②符合上述诊断标准确诊的 WD 患者;③MDA,SOD 指标异常者;

④本试验经过安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准,受试者或监护人同意参加临床研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 有明显精神障碍者;生命体征不稳定者;孕妇及哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 ①对照组参考《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》^[4],给予低铜饮食和保肝治疗;每次给予二巯丙磺酸钠注射液静脉滴注,每日 1 次(*qd*),连用 6 d 为 1 个疗程;间歇期 2 d,补锌、补钙治疗。并给予维生素 E 口服,*qd*,每次 0.1 g。根据患者病情及其检查结果,共治疗 4 个疗程。②治疗组在对照组二巯丙磺酸钠注射液治疗的基础上,给予中药肝豆灵片剂(安徽中医药大学第一附属医院内制剂,批号皖药制字 Z20050071,0.3 g/片,由大黄、黄连、丹参、金钱草、莪术、姜黄组成),每次 4 粒,3 次/d。两组治疗期间均未服用其他保肝驱铜中药。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效判断神经功能评分 采用改良 Young 量表评分,包括语言、肌张力、共济失调、震颤、舞蹈样动作、步态和高级神经活动等方面。每个项目为 5 级标度法,得分 0~4 分,分值越大表示症状越重。由专业神经内科医生完成,分别对治疗前及治疗后 4 个疗程进行评分。

1.6.2 血清 MDA,SOD 水平测定 入组患者于入院后次日清晨及治疗 4 个疗程后空腹抽取外周静脉血,每次 5 mL。抽血后以 2 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液用冻存管分装,储存于-80℃冰箱中。血清 SOD 水平测定采用 Misra HpLOOP 9/光化学扩增法;血清 MDA 水平测定采用硫代巴比妥酸(TBA)比色法测定,试剂盒购自南京建成生物工程研究所,批号 20141217。分别观察两组治疗前后 MDA,SOD 水平。

1.6.3 铜氧化酶,CP,肝功能检测 入组患者于入院后次日清晨及治疗 4 个疗程后空腹抽取外周静脉血,每次 5 mL,使用日本日立公司生产的 7072 全自动生化分析仪检测 CP,肝功能谷氨酸-丙酮酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST);使用 BT224 型半自动生化分析仪检测血清铜氧化酶(SCO);比较两组治疗前后及两组之间的差异。

1.6.4 24 h 尿铜检测 在治疗前及治疗第 4 个疗程中留取 24 h 尿铜,尿量以>1 L 为宜。女性患者避开月经期,每次留尿后及时加盖避免污染和挥发。尿铜检测采用 GGX 系列原子吸收分光光度计。

比较两组治疗前、治疗后的差异及两组之间的差异。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件分析,统计检验均采用双侧检验,各计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,配对 *t* 检验比较组内治疗前后差异,*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后疗效比较 疗效判断根据改良 Young 量表,与治疗前比较,治疗后两组评分得分均明显减低(*P*<0.05),治疗后治疗组改良 Young 量表评分明显低于对照组(*P*<0.01),表明治疗组疗效优于对照组。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后改良 Young 量表评分比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)
Table 1 Comparison of scores of modified Young in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 60$) 分

组别	治疗前	治疗后
治疗	24.6 ± 4.56	13.48 ± 2.74 ^{1,2)}
对照	23.8 ± 3.36	16.98 ± 2.45 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾*P*<0.05;与对照组治疗后比较²⁾*P*<0.01(表 2,5 同)。

2.2 两组患者治疗前后 MDA 含量,SOD 活性比较 与治疗前比较,治疗后两组 SOD 活性均有所升高,MDA 含量降低(*P*<0.05);治疗后与对照组比较,治疗组 SOD 活性显著升高,MDA 含量显著降低(*P*<0.01)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 MDA,SOD 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)
Table 2 Comparison of serum MDA and SOD levels before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	MDA/μmol·L ⁻¹		SOD/U·mL ⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	7.90 ± 1.03	2.97 ± 0.7 ^{1,2)}	88.87 ± 7.32	149.5 ± 14.04 ^{1,2)}
对照	7.93 ± 1.05	4.17 ± 0.7 ¹⁾	88.96 ± 7.37	126.73 ± 7.53 ¹⁾

2.3 两组患者治疗前后 CP,SCO 比较 治疗前后两组患者 CP,SCO 变化无统计学意义;治疗后组间比较,两组患者 CP,SCO 变化无统计学意义。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 CP,SCO 比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)
Table 3 Comparison of CP, SCO before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	CP/g·L ⁻¹		SCO/U·L ⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	0.07 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.01
对照	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.02

2.4 两组患者治疗前后 24 h 尿铜比较 与治疗前

比较,治疗后两组 24 h 尿铜均有明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后治疗组 24 h 尿铜较对照组明显升高 ($P < 0.05$),表明治疗组驱铜效果优于对照组。见表 4。

2.5 两组治疗前后肝功能比较 与治疗前比较,两组患者治疗后 ALT, AST 水平均明显降低 ($P < 0.05$),治疗后与对照组比较,治疗组 ALT,AST 水平显著降低 ($P < 0.01$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 ALT,AST 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	ALT		AST	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	28.05 ± 15.39	20.80 ± 8.921 ^{1,2)}	32.03 ± 18.85	23.83 ± 14.72 ^{1,2)}
对照	26.13 ± 15.54	22.18 ± 9.22 ¹⁾	30.90 ± 18.90	25.42 ± 12.25 ¹⁾

2.6 不良反应 两组中均有部分病例出现了皮疹、发热、恶心呕吐、腹胀、食欲下降、关节酸痛等不适;其中治疗组有 5 例(8.3%)出现相关不良反应,对照组有 16 例(26.7%);其主要原因与二巯丙磺酸钠药物本身相关。通过两组出现不良反应比较,治疗组出现临床不良反应低,较为安全。

3 讨论

WD 发病机制与过氧化应激反应机制目前尚不明确,国外有研究发现,WD 患者肝脏中线粒体存在脂质过氧化证据,线粒体内过氧化脂质和铜含量显著增加,且铜与过氧化脂质浓度呈显著相关^[6]。有研究发现,过度铜衍生的氧化剂会加重 WD 肝脏损害^[7]。因此,推测可能与以下有关,WD 是由 ATP7B 基因突变^[8],导致铜排泄障碍,ATP7B 不能和脱铜蓝蛋白(APO-CP)结合转化为 CP,其结果是患者血清 CP 减少。正常人血清铜多以 CP 形式存在,少量成为血清游离铜,是血液和各组织间转运的主要方式。肝脏是人体内主要的贮铜场所,80% 与金属硫蛋白(MT)结合在肝细胞胞浆内存储^[9],结合态的铜没有氧化活性,不会引起机体氧化应激损伤。WD 患者主要是以游离态铜为主,而血清游离铜是铜介导的氧化应激损伤的主要原因。此外,ATP7B 不能将多余的铜离子分泌入胆道而排出体外,结果铜离子在肝细胞内沉积产生铜毒,过量的铜损害肝细胞的线粒体,产生过氧化损伤^[10]。前期实验表明,WD 患者体内铜的分布是一个慢性铜累积过程,主要是铜中毒,铜作为氧化物前体具有促进自由基和有害的脂质蛋白氧化物形成,引起机体严重的氧化应激反应,从而导致靶器官的损伤^[11]。自由基作

表 4 两组患者治疗前后 24 h 尿铜比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 4 Comparison of 24 hours urine copper before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$) μg

组别	治疗前	治疗后
治疗	928.0 ± 455.4	1 807.3 ± 940.6 ^{2,3)}
对照	1 002.5 ± 304.7	1 468.6 ± 610.6 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ 。

用于脂质发生过氧化反应,产生 MDA,具有细胞毒性,可以反映机体脂质过氧化程度,反映细胞的损害情况^[12]。SOD 通过消除体内的脂质过氧化物,防止活性氧自由基对机体的进一步损伤,是一个很重要的活性氧自由基清除剂,在保护细胞不受自由基损伤的过程中有着不可替代的作用^[13]。

中医学中对于肝豆状核变性并没有专门的命名,根据其相关临床表现,属于“黄疸”、“痉证”、“膨胀”、“颤病”等范畴。本病发病机制主要在于先天不足,先天禀赋不足,肾阴素虚,不能生髓;则之肝血失充,肝风内动。铜毒内生,酿生湿热,火热燔灼,终导致痰瘀互结。湿热、痰湿、血瘀是铜毒的病理产物,同时又可以化生为“毒邪”的致病之源^[14]。治疗上应以通腑利尿为其根本大法。肝豆灵即是在此基础上组方而成,肝豆灵片具有强大的排铜作用,可以加强促进胆汁、粪便、尿液排铜。其药物组成主要是丹参、莪术、姜黄、大黄、黄连、金钱草药物,不仅以通腑利尿之法促进铜毒的排出,同时佐以化痰散结之法以治“癥积”,达到标本共治之效^[15]。

目前研究表明,中药成分对机体氧化损伤的保护作用主要有直接清除活性氧自由基、增强抗氧化酶活性、抗脂质过氧化,维持细胞膜稳定性等^[16]。丹参具有活血祛瘀,通经止痛,清心除烦的作用,现代药理研究发现其具有抗脂质氧化作用,通过提升 SOD 活性,减少 MDA 含量达到清除自由基。姜黄破血行气,通经止痛。姜黄素是其主要的活性成分,大量研究表明,姜黄素在抑制炎症、抗氧化等方面有重要作用^[17-18]。莪术具有行气破血、止痛之效,主要活性成分与姜黄一样,能消除自由基,抑制 MDA

的升高,加强 SOD 活性。大黄泻下攻积,凉血解毒,逐瘀行血;黄连清热燥湿,泻火;金钱草利尿通淋、泻热解毒、散瘀消肿。三者均可以提高 SOD 活性,减少氧化产生的 MDA 的含量,抑制了脂质过氧化反应。在整个方中配伍强效驱铜之药大黄、黄连、金钱草,能够使铜从二便而出,加强铜的排泄;体内铜的减少,也有助于血清 MDA 含量的减低,SOD 活性的增加。

CP,SCO 在治疗过程中不受其治疗结果及治疗时间的影响,是 WD 的诊断标准之一,本研究发现无论两组之间比较,还是两组组内比较,CP,SCO 变化不大,均没有统计学差异,这与既往研究结果相似^[19]。肝豆灵片中大黄能逆转肝细胞损伤,改善肝功能;丹参中丹酚酸 B 可显著降低血清 ALT,AST 活性,减轻肝细胞坏死;同时有研究也证实肝豆灵片可以改善 WD 患者的肝功能^[20]。在此项研究中,两组治疗前后比较发现,这两种治疗方案均可减轻肝脏损害,治疗组与对照组治疗后比较发现,治疗组肝功能改善明显优于对照组。

结合中西药理研究,纵观全方,发现中药肝豆灵片能够很好地降低 WD 患者 MDA 含量,提高其 SOD 活性。中西医结合治疗可显著提高 SOD 活力,明显降低 MDA,加强尿铜的排泄,改善患者的临床表现,在一定程度上会延缓患者病情的进展;而且,治疗组不良反应明显低于对照组,治疗组肝功能的改善也明显优于对照组,安全性较高,可广泛的应用于临床。

[参考文献]

[1] Musacco-Sebio R, Ferrarotti N, Saporito-Magriná C, et al. Oxidative damage to rat brain in iron and copper overloads[J]. Metallomics, 2014, 6(8): 1410-1416.

[2] 李乃忠, 刘道宽, 姚景莉, 等. 40 例肝豆状核变性患者血浆 CP、 α_2 -M、MDA 及红细胞 SOD 的测定[J]. 上海医科大学学报, 1991, 18(3): 205-208.

[3] 张尊胜, 杨任民. Wilson 病患者血清氧化物和抗氧化物水平与内脏损伤的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2000, 13(6): 339-341.

[4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经遗传病学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2008, 41(8): 566-569.

[5] 杨文明, 鲍远程, 张波, 等. 肝豆状核变性诊疗方案[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(11): 1130-1131.

[6] Britton R S. Metal-induced hepatotoxicity[J]. Semin Liver Dis, 1996, 16(1): 3-12.

[7] Nagasaka H, Inoue I, Inui A, et al. Relationship between oxidative stress and antioxidant systems in the liver of patients with Wilson disease: hepatic manifestation in Wilson disease as a consequence of augmented oxidative stress[J]. Pediatr Res, 2006, 60(4): 472-477.

[8] Bull P C, Thomas G R, Rommens J M, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the menkes gene[J]. Nature Genet, 1993, 5(4): 327-335.

[9] Kumari M V, Hiramatsu M, Ebadi M. Free radical scavenging actions of metallothionein isoforms I and II[J]. Free Radic Res, 1998, 29(2): 93-101.

[10] 杨健. 肝豆状核变性的研究进展(一)[J]. 海南医学, 2013, 24(6): 892-898.

[11] Gitlin N. Wilson's disease: the scourge of copper[J]. J Hepatol, 1998, 28(4): 734-739.

[12] Nakhjavani M, Esteghamati A, Nowroozi S, et al. Type 2 diabetes mellitus duration; an independent predictor of serum malondialdehyde levels[J]. Singapore Med J, 2010, 51(7): 582-585.

[13] Montazerifar F, Hashemi M, Karajihani M, et al. Evaluation of lipid peroxidation and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase in hemodialysis patients[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2012, 23(2): 274-279.

[14] 鲍远程, 杨文明, 张春海. 毒邪在肝豆状核变性致病中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(11): 109-111.

[15] 沈斌, 鲍远程, 蒋怀周, 等. 肝豆灵对 Wilson 病模型大鼠肝组织 miRNA-122 表达的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(6): 50-53.

[16] 李秋红, 李廷利, 黄莉莉, 等. 中药抗氧化的作用机理及评价方法研究进展[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(5): 1257-1258.

[17] 狄建彬, 顾振纶, 赵笑东, 等. 姜黄素的抗氧化和抗炎作用研究进展[J]. 中草药, 2010, 41(5): 118-121.

[18] 李念, 邵淑丽. 姜黄素诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究进展[J]. 高师理科学刊, 2007, 27(1): 27-30.

[19] 陈珺, 冯子敬, 薛启谔, 等. 血清铜蓝蛋白氧化酶活性检测及其结果分析[J]. 中国临床神经科学, 2006, 14(6): 625-628.

[20] 王艳昕, 周导, 鲍远程, 等. 肝豆灵联合驱铜治疗对肝豆状核变性肝纤维化疗效及其血清学指标的影响[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(8): 694-696.

[责任编辑 张丰丰]