

甘草酸对酒精性肝损伤大鼠脏器的保护作用：18 α -与18 β -甘草酸配比的影响

孙晓可¹, 杨飒¹, 霍小位¹, 王士中², 孟祥波¹, 赵燕燕¹

(1. 河北大学药学院, 河北省药物质量分析控制重点实验室, 河北保定 071002)

(2. 河北祁一堂药业有限公司, 河北保定 071002)

摘要: 探讨了不同配比的18 α -与18 β -甘草酸(Gly)对酒精性肝损伤大鼠重要脏器组织形态学的影响。健康雄性SD大鼠, 随机分组, 即正常对照组、模型对照组、阳性药物对照组(水飞蓟宾)、7个给药组(18 α -Gly与18 β -Gly不同配比组, 浓度为10.83 mg/kg; 配比为10:0, 8:2, 6:4, 5:5, 4:6, 2:8, 0:10)。给药4周后, 摘取各组大鼠的肝脏、肾脏及脾脏等重要组织, 称重, 计算脏器指数, 进行常规HE染色和油红O染色, 光镜下观察不同给药组大鼠脏器的病理特征变化。结果显示, 18 α -Gly与18 β -Gly最佳配比为2:8时能显著降低呼吸消化系统中的脏器指数, 极显著降低运动系统中骨骼肌指数, 明显升高脑指数; 明显降低心脏指数和脾脏指数。配比为4:6和2:8时减轻肝细胞脂肪变性并降低肝脏内脂质堆积; 配比小于或等于4:6时肾小球炎症减轻, 毛细血管祥清晰, 玻璃样变减少; 配比为4:6时脾脏内界面红白髓分界清楚。综上, 18 α -Gly与18 β -Gly改善酒精引起的脏器损伤的最佳配比为4:6和2:8。

关键词: 18 α -甘草酸; 18 β -甘草酸; 不同配比; 酒精性肝损伤; 脏器; 组织病理

文章编号: 1673-9078(2018)07-21-27

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2018.7.004

Protection of Viscera in Rat with Alcohol-induced Liver Injuries by Glycyrrhizic Acid: Influence of the ratio of 18 α -, 18 β -Glycyrrhizic Acid

SUN Xiao-ke¹, YANG Sa¹, HUO Xiao-wei¹, WANG Shi-zhong², MENG Xiang-bo¹, ZHAO Yan-yan¹

(1. College of Pharmaceutical Science, Key Laboratory of Pharmaceutical Quality Control of Hebei Province, Hebei University, Baoding 071002, China)(2. Hebei Qiyi Tang Pharmaceutical Co., LTD. Baoding 071002, China)

Abstract: The objective of this paper was to investigate the effect of different proportions of 18 α - and 18 β - glycyrrhizic acid (Gly) on the morphology of organs in rats with alcoholic liver injury. Healthy male rats were randomly divided into ten groups, including normal control group, model group, positive control group (silymarin), 7 drug groups (18 α -Gly and 18 β -Gly group 10.83 mg/kg at ratios of 10:0, 8:2, 6:4, 5:5, 4:6, 2:8, 0:10). At the fourth week, important organs were collected and weighted, including liver, kidney and spleen, which were then stained by routine oil red O and hematoxylin-eosin. The histology of organs was observed by optical microscope. The results showed that 18 α -Gly and 18 β -Gly at the ratios of 2:8 significantly decreased organs indexes of respiratory and digestive system, obviously reduced muscle index and increased brain index, and meanwhile decreased cardiac index and spleen index. Additionally, 18 α -Gly and 18 β -Gly at the ratios of 4:6 and 2:8 reduced hepatocytes steatosis and lipid accumulation. 18 α -Gly and 18 β -Gly at the ratio of 4:6 or less could decrease inflammation of the kidney, and meanwhile, alleviated injury to spleen demonstrated by the clear boundary of red and white pulp of spleen. Collectively, the optimal compatibility proportion of 18 α -Gly and 18 β -Gly on protecting organ injury induced by alcohol was 4:6 and 2:8.

Key words: 18 α -glycyrrhizic acid; 18 β -glycyrrhizic acid; different proportion; alcoholic liver disease; viscera; histology

酒精性肝损伤 (Alcoholic Liver Disease, ALD)

收稿日期: 2018-03-05

基金项目: 河北省自然科学基金项目 (H2013201203); 河北大学医学学科专项资金建设项目 (2014A1003)

作者简介: 孙晓可, 女, 在读研究生, 药理学; 共同第一作者: 杨飒, 女, 在读研究生, 药理学; 霍小位, 女, 博士, 讲师, 药理学

通讯作者: 赵燕燕 (1960-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 药学, 以及将现代分离技术用于临床、药学、食品、环境等方面的研究工作

是由长期过量饮酒造成的一种复杂的代谢性疾病^[1]。目前, ALD 已经成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病病因, 严重危害着人类的身体健康^[2]。酒精的代谢产物如乙醛、乙酸及自由基等对机体的重要组织或器官造成广泛的氧化损伤, 如肝脏、肾脏及脾脏等^[2-4]。长期饮酒主要对肝脏造成损伤, 病情若不断发展则可能导致肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌^[5]。饮酒后部分酒精通过肾脏代谢, 致使酒精代谢产物积聚在肾脏

细胞和肾间质内,超出其代谢负荷,导致肾脏损伤^[6],包括肾乳头坏死、感染性血管球性肾炎和急性肾功能衰竭^[7-9]。酒精可引起免疫系统失调,导致脾脏细胞通透性增强,进而使机体免疫功能降低^[4,10,11]。过量酒精摄入也能引起肠道通透性增加,损伤肠系膜,进而肠道菌群失调,内毒素进入肝脏,引起肝脏炎症反应^[12]。

甘草,气微,味甜而特异,具有补肾益气、解毒保肝、润肠止咳、调和诸药、清热解毒等功效,是一味重要的传统补益中药^[13]。甘草药材原植物主要是光果甘草(*Glycyrrhiza glabra* L.),胀果甘草(*Glycyrrhiza inflata* Batal),甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch)三种^[14,15]。甘草酸是甘草的主要成分之一,C18位存在差向异构体,为18 α -甘草酸(18 α -glycyrrhizic acid, 18 α -Gly)和18 β -甘草酸(18 β -glycyrrhizic acid, 18 β -Gly)。甘草酸对酒精性肝损伤的保护机制和疗效已经被广泛报道^[16,17]。然而,不同配比的18 α -Gly与18 β -Gly差向异构体对酒精性肝脏、肾脏和脾脏损伤的保护作用的研究尚未见报道。

本研究旨在通过观察不同配比18 α -Gly与18 β -Gly对酒精性肝损伤大鼠重要脏器指数的影响,分析肝脏、脾脏和肾脏的形态学变化以进一步筛选出18 α -Gly与18 β -Gly的最佳配比,为临床用药提供实验数据支持。

1 材料与amp;方法

1.1 实验动物

雄性大鼠(Sprague-Dawley, 8周龄),SPF级,100只,购于北京斯贝福生物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2016-0002。

1.2 主要仪器

万分之一天平,德国赛多利斯;MICROM HM 325手动轮转式石蜡切片机,赛默飞世尔科技公司;Leica CM1860冰冻切片机,德国莱卡;ZEISS Primo Start显微镜,德国蔡司公司;超低温冰箱,北京天寒超低温设备科技有限公司。

1.3 药品和试剂

异甘草酸镁注射液(18 α :18 β =500:1^[18],批号160125104,规格50 mg/支)正大天晴药业集团股份有限公司;注射用复方甘草酸单铵S(18 α :18 β =1:109^[18],批号20151201,规格40 mg/支),山西普德药业股份有限公司;水飞蓟宾胶囊(纯

度>99%,批号650701013,规格35 mg/粒),天津天士力圣特制药有限公司;无水乙醇(批号20160301),天津市风船化学试剂有限公司;生理盐水(批号1604060503),石家庄四药有限公司;40%甲醛饱和水溶液(批号20160210),天津市华东试剂厂;苏木精、油红O,北京索莱宝科技有限公司。

1.4 方法

1.4.1 模型制备与动物分组

SD大鼠适应性喂养一周之后,随机分为10组(n=10),即正常对照组(Normal)、模型对照组(Model)、水飞蓟宾阳性药物对照组(Silymarin)、7个18 α -Gly与18 β -Gly不同配比药物组(浓度为10.83 mg/kg;配比为10:0, 8:2, 6:4, 5:5, 4:6, 2:8, 0:10)。水飞蓟宾溶液、18 α -Gly与18 β -Gly不同配比溶液均用0.9%氯化钠注射液配制。除正常对照组(0.9%氯化钠注射液,10 mL/kg)外,各组灌胃(ig)给予40%乙醇,10 mL/kg,制备大鼠酒精性肝损伤模型。药物组分别灌胃18 α -Gly和18 β -Gly不同配比溶液(10.83 mg/kg),阳性药物对照组给予水飞蓟宾溶液(22.75 mg/kg),正常对照组和模型对照组每100 g给予0.9%氯化钠注射液0.3 mL,连续灌胃4周。末次给药后禁食不禁水14 h,称重,10%水合氯醛3 mL/kg麻醉,腹主动脉取血,迅速解剖摘取肝脏、肾脏和脾脏等脏器,使用万分之一天平称重,置于10%甲醛固定,部分肝脏置于-80℃超低温冰箱冻存。

1.4.2 脏器指数计算方法

脏器指数(%)=脏器重量(g)/大鼠体重(g)*100%

1.4.3 肝脏油红O染色

取-80℃的肝脏组织,OTC包埋,组织横切片(10 μ m)及油红O(Oil Red O)染色,使用蔡司显微镜在10倍镜下连续观察整个组织切片病变情况拍照保存。

1.4.4 肾脏和脾脏苏木精-伊红染色

取固定在10%甲醛中的肾脏和脾脏组织,石蜡包埋,组织横切片(4 μ m)及苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色,中性树脂封片,使用蔡司显微镜下分别在10倍和40倍镜下连续观察整个组织切片病变情况并拍照保存。

1.4.5 统计学处理

应用SPSS(19.0版)统计软件处理数据,并进行单因素方差分析(one-way ANOVA)。实验数据以($\bar{x}\pm s$)表示, $p<0.05$ 具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对大鼠酒精

性肝损伤各大系统中重要脏器指数的影响

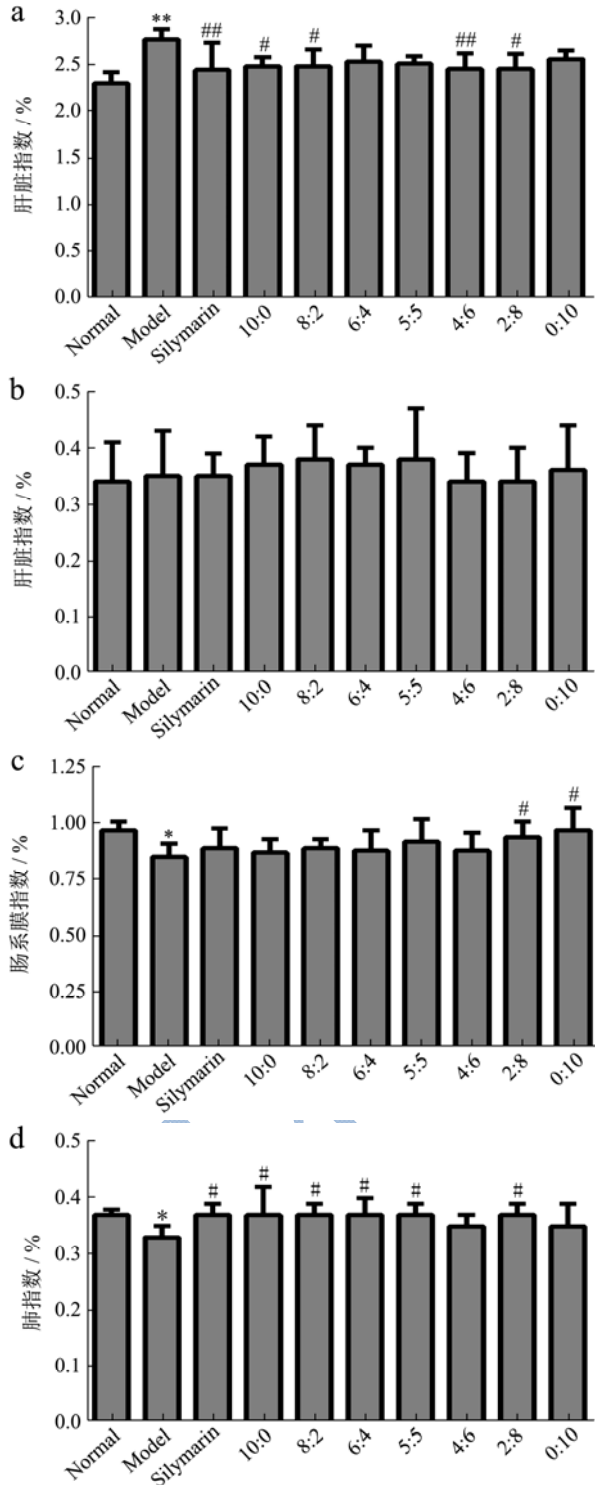


图1 不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对酒精性肝损伤大鼠呼吸消化系统脏器指数的影响

Fig.1 Effect of different ratios of 18 α -and 18 β -Gly on respiratory and digestive system organs index in ALD rats

注: 与正常对照组相比, * p <0.05, ** p <0.01; 与酒精模

型组相比, # p <0.05, ## p <0.01, 下同。

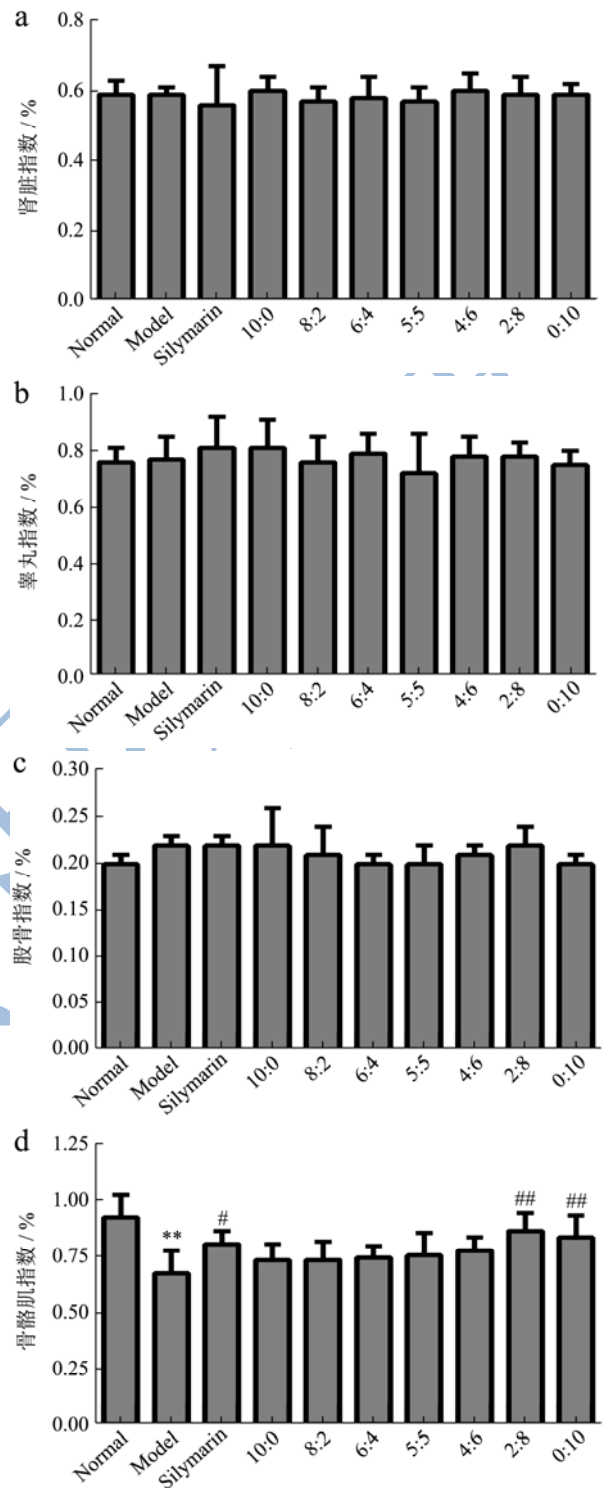


图2 不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对酒精性肝损伤大鼠泌尿生殖系统和运动系统脏器指数的影响

Fig.2 Effect of different ratios of 18 α -and 18 β -Gly on urinary, reproductive and sports system organs index in ALD rats

实验考察不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对酒精性肝损伤大鼠重要脏器指数的影响 (见图 1~3)。酒精导致大鼠重要脏器的损伤, 引起大鼠生理功能的变化, 如呼吸消化系统、泌尿生殖系统、运动系统和神经循

环系统。酒精对呼吸消化系统脏器造成损伤，肝脏、胰腺、肠系膜和肺指数受到影响。与正常对照组比较，酒精模型组的肝脏指数显著升高，肠系膜和肺指数明显降低，胰腺指数没有显著性变化。与酒精模型组比较，18 α -Gly 与 18 β -Gly 配比为 10:0、8:2、4:6 和 2:8 时肝指数明显降低；配比为 2:8 和 0:10 时可以显著升高肠系膜指数；配比为 10:0、8:2、6:4、5:5 和 2:8 时肺指数显著升高，见图 1a~d。酒精引起泌尿生殖系统和运动系统的损伤。与正常对照组比较，酒精模型组明显降低骨骼肌指数，肾脏指数、睾丸指数和股骨指数无显著性差异。与酒精的模型组相比较，18 α -Gly 与 18 β -Gly 的配比为 2:8 和 0:10 时显著地增加骨骼肌的指数，具体结果如图 2a~d 所示。酒精对神经循环系统脏器指数产生影响。与正常对照组比较，酒精模型组的脑指数显著降低，心脏指数和脾脏指数显著升高。与酒精模型组比较，18 α -Gly 与 18 β -Gly 配比为 2:8 时显著升高脑指数；配比为 8:2、6:4、4:6 和 2:8 时心脏指数明显降低；配比为 8:2、6:4、5:5、4:6、2:8 和 0:10 时明显降低脾脏指数，见图 3a~c。

上述结果表明，不同配比的 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对重要脏器指数的影响不同。18 α -Gly 与 18 β -Gly 配比为 4:6 和 2:8 时能显著降低呼吸消化系统中的脏器肝脏指数，改善呼吸消化功能；配比为 2:8 和 0:10 时极显著降低运动系统中骨骼肌指数，改善运动功能；配比为 2:8 时明显升高脑指数，改善神经功能；配比为 4:6 和 2:8 时明显降低心脏指数和脾脏指数。

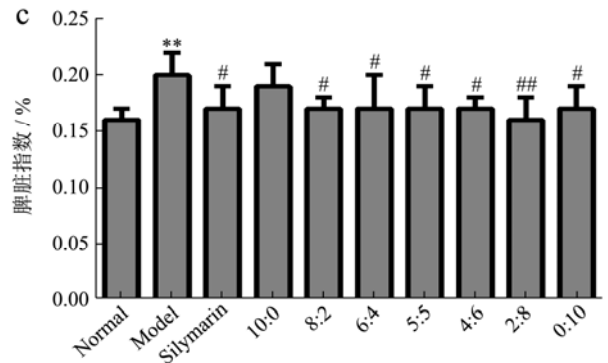
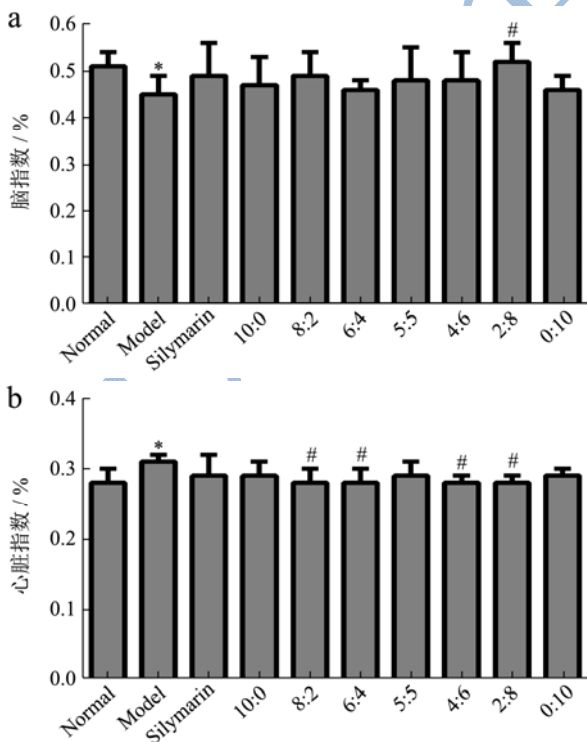
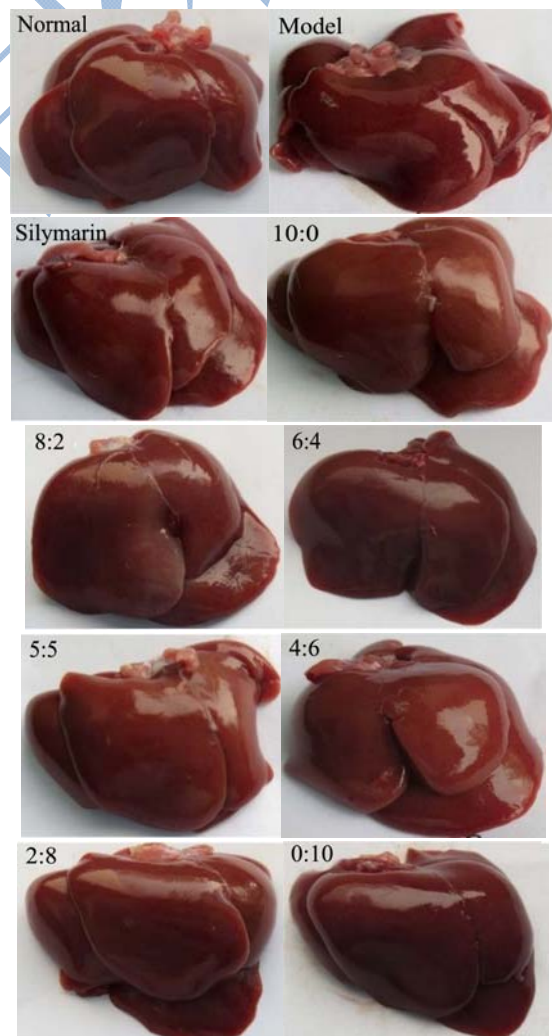


图3 不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对酒精性肝损伤大鼠神经循环系统脏器指数的影响

Fig.3 Effect of different ratios of 18 α -and 18 β -Gly on nervous and circulatory organs index in ALD rats

注：与正常对照组相比，* p <0.05，** p <0.01；与酒精模型组相比，# p <0.05，## p <0.01。

2.2 不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对酒精性肝损伤大鼠肝脏的形态学分析



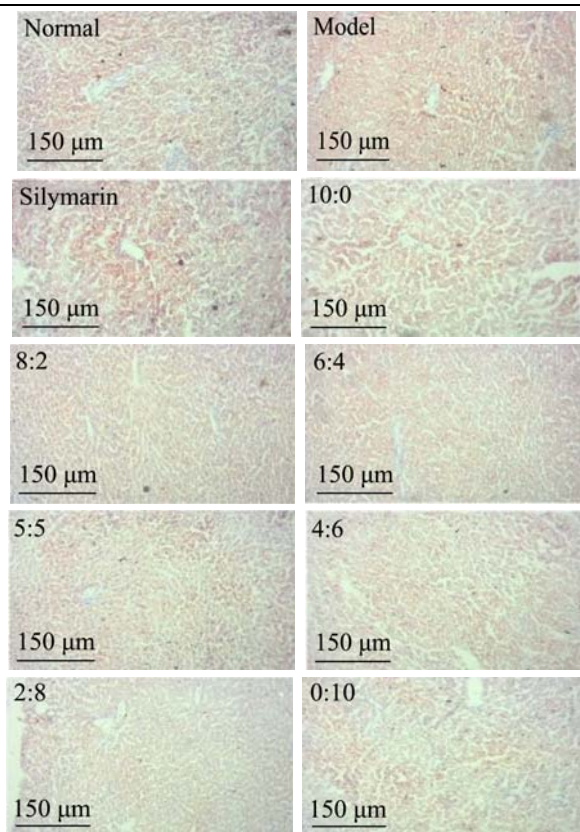


图4 不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对酒精性肝损伤大鼠肝脏形态学的影响

Fig.4 Effect of different ratios of 18 α -and 18 β -Gly on liver morphology in ALD rats

注：上图分别为肉眼观察和油红 O 染色 $\times 10$ 。

实验考察不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对肝脏组织的病理的分析，长期灌胃酒精后对大鼠肝脏造成不同程度损伤，包括肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌。

肉眼观察（图4）：与正常对照组比较，酒精模型组的肝体积增大，表面粗糙，油腻，质地软；与酒精模型组比较，18 α -Gly 与 18 β -Gly 配比为 4:6 和 2:8 的肝脏体积恢复，表面油腻感降低。

肝脏油红 O 染色结果显示（图4）：与正常对照组比较，酒精模型组肝细胞内可见大量红色脂滴，表明肝细胞内出现脂质沉积，造成肝脏损伤。与酒精模型组比较，不同配比的 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对肝细胞内的脂质堆积影响不同，配比为 4:6 和 2:8 时，镜下可见肝细胞内红色脂滴减少，脂肪变性减轻。

2.3 不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对酒精性肝损伤大鼠肾脏病理的影响

实验考察不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对肾脏组织病理的影响。酒精约 90% 在肝脏代谢，部分通过肾脏代谢，引起肾功能下降，肾脏的损伤。

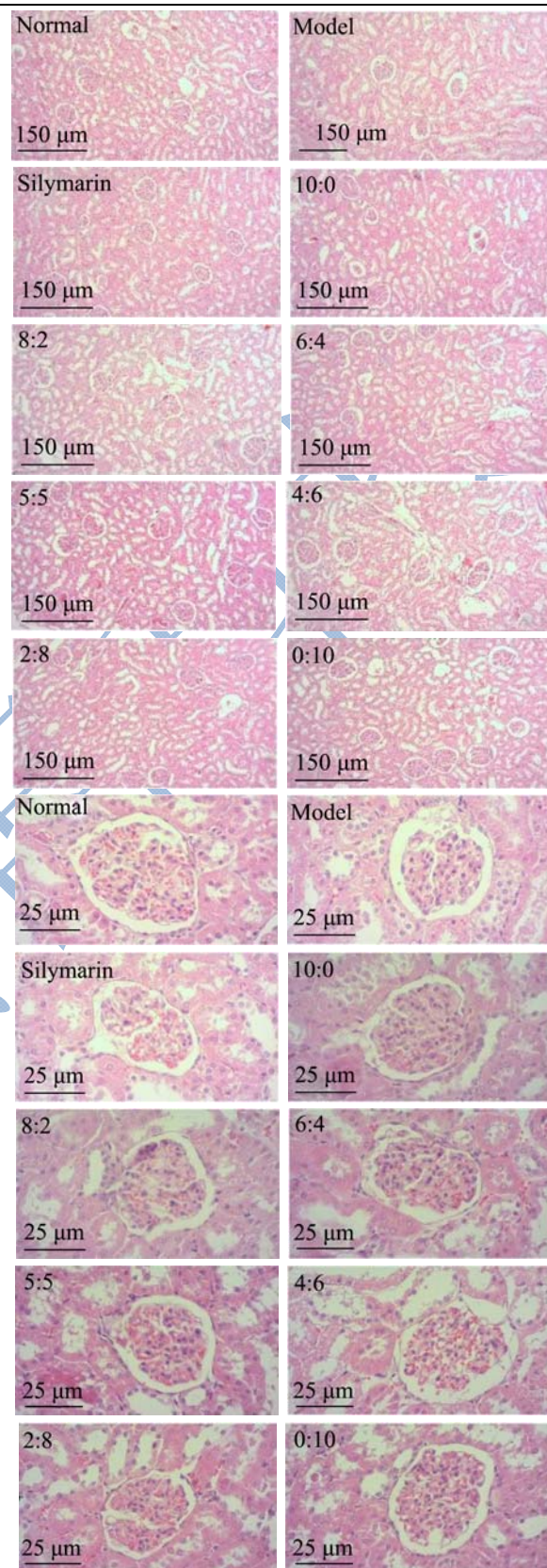


图5 不同配比 18 α -与 18 β -甘草酸对酒精性肝损伤大鼠肾脏病理的影响

Fig.5 Effect of different ratios of 18 α -and 18 β -Gly on kidney histology in ALD rats

注：上图分别为 H&E 染色 $\times 10$ 和 H&E 染色 $\times 40$ 。

肾脏 HE 染色结果显示 (图 5): 正常对照组中肾小球血管袢薄且清晰, 细胞正常。与正常对照组比较, 酒精模型组肾小球血管袢模糊, 玻璃样变, 系膜细胞受损, 毛细血管袢分辨不清, 炎症细胞浸润。给予药物后, 结果显示, 18 α -Gly 和 18 β -Gly 的配比为 4:6, 2:8 和 0:10, 肾小球炎症细胞减少, 毛细血管袢清晰, 轻度玻璃样变。

2.4 不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对酒精性肝损伤大鼠脾脏病理的影响

实验考察不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对脾脏组织的病理的分析。长期灌胃酒精后造成大鼠肝脏损伤, 同时引起脾肿大, 引起脾脏损伤。脾脏 HE 染色结果显示 (图 6): 正常对照组脾脏红髓白髓分界清晰, 细胞正常。与正常对照组比较, 酒精模型组脾脏白髓内炎症细胞浸润, 红髓内红细胞增多, 红白髓分界模糊。给予药物后, 18 α -Gly 和 18 β -Gly 的配比为 4:6 时脾脏红白髓分界清, 白髓区明显扩大。

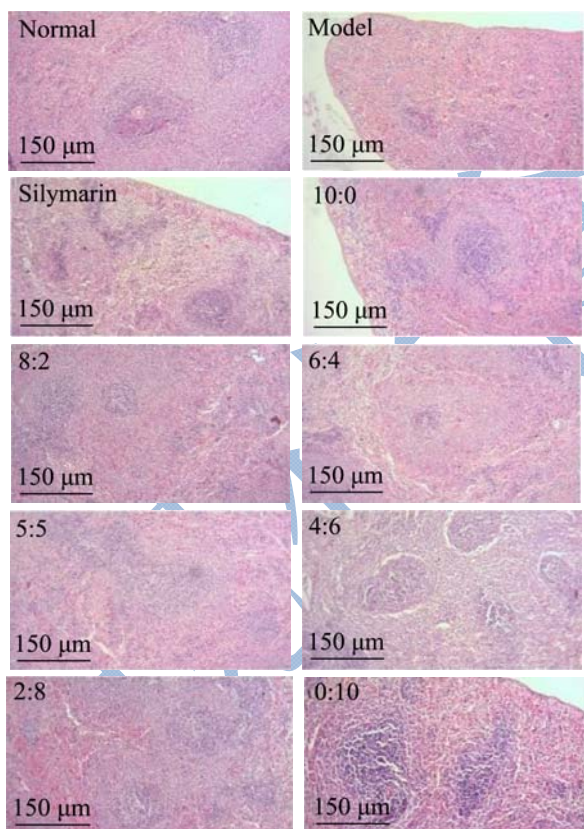


图 6 不同配比 18 α -与 18 β -甘草酸对酒精性肝损伤脾脏病理的影响(H&E 染色 $\times 10$)

Fig.6 Effect of different ratios of 18 α -and 18 β -Gly on spleen histology in ALD rats (H&E staining $\times 10$)

3 结论

3.1 长期过量饮酒, 能够引起代谢异常, 酒精代谢物 (乙醛、自由基等) 抑制脏器的生长发育, 损伤组织^[1]。动物的脏器指数是重要的生物学指标之一, 且较为敏感, 在一定程度上反应器官的功能强弱^[19]。本试验中, 采用酒精灌胃复制大鼠 ALD 模型, 研究酒精对肝脏和脾脏等脏器指数造成影响。结果表明, 与正常对照组比较, 酒精模型组呼吸消化系统、泌尿生殖系统、运动系统和神经循环系统中的脏器受到损伤, 与文献研究一致^[5-11]; 不同配比的 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对脏器指数的影响不同, 18 α -Gly 与 18 β -Gly 配比为 2:8 时能显著降低呼吸消化系统中的脏器指数, 配比为 2:8 和 0:10 时极显著降低骨骼肌指数, 配比为 2:8 时明显升高脑指数, 配比为 4:6 和 2:8 时明显降低心脏指数和脾脏指数。因此, 18 α -Gly 与 18 β -Gly 配比为 2:8 和 4:6 时明显改善体内各大系统的器官和组织的功能。

3.2 病理检测能够真实可靠的显示出组织的病理状态, 在本研究中结合基础的 H&E 染色与油红 O 染色共同分析组织的病理学变化。Louvet A 和 Schaeffner E 指出酒精对肝脏^[1]和肾脏^[3]有毒害作用。Pavón FJ 等^[4]研究间歇饮酒对青少年脾脏组织病理学的影响, 发现酒精使脾脏内炎症细胞浸润, 对脾脏造成损伤。本实验研究表明, 酒精对肝脏、肾脏和脾脏造成损伤, 且不同配比的 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对组织的形态学改善作用不同, 配比为 4:6 和 2:8 时肝细胞红色脂滴减少, 脂肪堆积减少; 配比小于或等于 4:6 时肾小球炎症减轻, 毛细血管袢清晰, 玻璃样变减少; 配比为 4:6 时脾脏内界面红白髓分界清楚。因此, 18 α -Gly 与 18 β -Gly 配比为 4:6 和 2:8 时明显改善肝脏、肾脏、脾脏的组织结构。

3.3 本实验首次以脏器指数和病理学为切入点, 研究不同配比 18 α -Gly 与 18 β -Gly 对酒精性肝损伤大鼠肝脏、肾脏、脾脏等脏器的影响。研究结果表明 18 α -Gly 与 18 β -Gly 的配比为 4:6 和 2:8 时, 对 ALD 大鼠脏器有更好的保护作用。本研究将为甘草酸差异构体的临床应用提供实验数据支持, 但其深层机制仍有待于深入研究。

参考文献

[1] Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(4): 231-242
 [2] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets [J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1572-1585

- [3] Schaeffner E, Eberhard R. Alcohol and kidney damage: a janus-faced relationship [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(9): 816-818
- [4] Pavón F J, Marco E M, Vázquez M, et al. Effects of adolescent intermittent alcohol exposure on the expression of endocannabinoid signaling-related proteins in the spleen of young adult rats [J]. *Plos One*, 2016, 11(9): e0163752
- [5] Alpert L, Hart J. The pathology of alcoholic liver disease [J]. *Clin. Liver Dis.*, 2016, 20(3): 473-489
- [6] Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease [J]. *Am J Epidemiol.*, 2006, 164(3): 263-271
- [7] Menon V, Katz R, Mukamal K, et al. Alcohol consumption and kidney function decline in the elderly: alcohol and kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(10): 3301-3307
- [8] Vamvakas S, Teschner M, Bahner U, et al. Alcohol abuse: potential role in electrolyte disturbances and kidney diseases [J]. *Clin. Nephrol*, 1998, 49(4): 205-213
- [9] White S L, Polkinghorne K R, Cass A, et al. Alcohol consumption and 5-year onset of chronic kidney disease: the aus diab study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(8): 2464-2472
- [10] 王美菊,陶明焯,牛文颖,等.石榴叶多酚对急性酒精性肝损伤小鼠肾脏、心脏及免疫器官的抗氧化作用[J].*食品科学*, 2016,37(1):208-212
WANG Mei-ju, TAO Ming-xuan, NIU Wen-ying, et al. Antioxidant effects of purified polyphenols from leaves of *Punica granatum* L. on kidney, heart and immune organs in mice with acute alcoholic liver injury [J]. *Food Science*, 2016, 37(1): 208-212
- [11] 杨郑州,田伟,王正朝,等.长期饮酒对哺乳动物免疫器官生长发育的影响[J].*家畜生态学报*,2008,29(4):65-67
YANG Zheng-zhou, TIAN Wei, WANG Zheng-chao, et al. Effects of chronic ethanol intake on the development of immune organs in the mammalian [J]. *Acta Ecologiae Animalis Domastici*, 2008, 29(4): 65-67
- [12] 童垣皓,蒙龙锡宇,赵亚蓉,等.四联活菌制剂 Bornlisy 对小鼠酒精性肝损伤的保护作用研究[J].*现代食品科技*,2018, 34(1):5-12
TONG Yuan-hao, MENGLONG Xi-yu, ZHAO Ya-rong, et al. Protective effect of bornlisy on murine alcoholic-induced liver injury and mechanisms exploring [J]. *Modern Food Science and Technology*, 2018, 34(1): 5-12
- [13] Wang X, Zhang H, Chen L, et al. Licorice, A unique "guide drug" of traditional Chinese medicine: A review of its role in drug interactions [J]. *J Ethnopharmacology*, 2013, 150(3): 781-790
- [14] Hayashi H, Sudo H, Economic Importance of Licorice [J]. *Plant Biotechnology* 2009, 26(1): 101-104
- [15] Ming L J, Yin A C. Therapeutic Effects of Glycyrrhizic Acid [J]. *Natural Product Communications*, 2013, 8(3): 415-418
- [16] Chen H J, Kang S P, Lee I J, et al. Glycyrrhetic Acid Suppressed NF- κ B Activation in TNF- α -Induced Hepatocytes [J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2014, 62(3): 618-625
- [17] Yu J Y, Ha J Y, Kim K M, et al. Anti-inflammatory activities of licorice extract and its active compounds, glycyrrhizic acid, liquiritin and liquiritigenin, in BV2 cells and mice liver [J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 13041-13054
- [18] 赵燕燕,石敏健,刘丽艳,等.4代甘草酸制剂主成分异构体及有关物质含量差异分析与变化趋势[J].*药物分析杂志*, 2014,34(2):247-254
ZHAO Yan-yan, SHI Min-jian, LIU Li-yan, et al. Analysis of content differences and variation trends of the principal component isomers and related substances in the four generations of glycyrrhizin preparations [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2014, 34(2): 247-254
- [19] 魏炳栋,于维,陶浩,等.黄芪多糖对 1~14 日龄肉仔鸡生长性能、脏器指数及抗氧化能力的影响[J].*动物营养学报*,2011, 23(3):486-491
WEI Bing-dong, YU Wei, TAO Hao, et al. Effects of astragalus polysaccharides on growth performance, viscera indices and antioxidant capacity of broilers aged 1 to 14 days [J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2011, 23(3): 486-491