

论著·基础研究· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.27.017

## 人参皂苷 Rg1 抗肝纤维化的体视学分析\*

董向前<sup>1</sup>,段丽平<sup>1</sup>,缪应雷<sup>1</sup>,梁兵<sup>1</sup>,李树安<sup>1</sup>,柳波<sup>2</sup>,詹尔益<sup>2</sup>,宋精玲<sup>3</sup>,马岚青<sup>1△</sup>(1. 昆明医科大学第一附属医院消化内科,昆明 650032;2. 昆明医科大学重点实验室 昆明 650032;  
3. 昆明医科大学电镜室,昆明 650032)

**摘要:**目的 研究三七总皂苷单体成分人参皂苷 Rg1 对肝纤维化的作用。方法 采用 50% CCl<sub>4</sub> 造大鼠肝纤维化模型,共 35 d,同时予三七总皂苷单体成分人参皂苷 Rg1 不同剂量治疗,于第 5 周(实验结束)时分离肝组织,光镜和电镜观察肝组织病理变化,并应用体视学方法计量各组大鼠肝细胞线粒体的体积密度(Vvm)、面积密度(Svm)、比表面(Qm)、面数密度(Nam)。结果 各组大鼠肝细胞线粒体体视学结果比较组间存在差异。三七总皂组、Rg1 低剂量组和等渗盐水组 Vvm 较正常对照组显著增高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );Rg1 高剂量组、Rg1 中剂量组和秋水仙碱组 Vvm 较正常对照组呈增高趋势,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );Rg1 高、中、低剂量组,三七总皂组、秋水仙碱组 Vvm 与等渗盐水组比较呈降低趋势,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Rg1 低剂量组、三七总皂组、秋水仙碱组、等渗盐水组 Svm 较正常对照组呈显著增高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );Rg1 高、中剂量组、三七总皂组、秋水仙碱组 Svm 较等渗盐水组显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );Rg1 高剂量组 Svm 较 Rg1 低剂量组明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Rg1 低剂量组、秋水仙碱组、等渗盐水组 Nam 较正常对照组显著增高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );Rg1 高、中剂量组,三七总皂组 Nam 较等渗盐水组显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );Rg1 高剂量组 Nam 较 Rg1 低剂量组明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组 Qm 较正常对照组呈降低趋势,但差异有统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 人参皂苷 Rg1 具有三七总皂的抗肝纤维化作用,在一些方面甚至超过三七总皂,且 Rg1 的上述作用与剂量呈正相关,故认为人参皂苷 Rg1 是较理想的防治肝纤维化的药物。

**关键词:**肝硬化;三七皂苷;人参皂苷 Rg1;体视学;肝星状细胞

中图分类号:R657.3+1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)27-3699-03

## A stereological analysis of ginsenoside Rg1 in inhibiting hepatic fibrosis\*

Dong Xiangqing<sup>1</sup>, Duan Liping<sup>1</sup>, Miao Yinglei<sup>1</sup>, Liang Bing<sup>1</sup>, Li Shu'an<sup>1</sup>, Liu Bo<sup>2</sup>, Zhan Eryi<sup>2</sup>, Song Jingling<sup>3</sup>, Ma Lanqing<sup>1△</sup>(1. Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Key Laboratory, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China;  
3. Electron Microscope Laboratory, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of Panax notoginsenosides monomers ginsenoside Rg1 in inhibiting hepatic fibrosis. **Methods** The rat model of hepatic fibrosis was established by using 50% CCl<sub>4</sub>, total 35 d. The different doses of Rg1 was administered by hypodermic injection. At the end of the treatment, the pathological changes of hepatic tissue were observed by light and transmission electron microscope. The stereological method was adopted to measure the volume density(Vvm), area density(Svm), specific surface(Qm) and surface number density(Nam) of liver cell mitochondria in various groups. **Results** The stereological data of liver cell mitochondria showed that the statistical differences existed among various groups. Vvm in the Panax Notoginsenosides, low dose Rg1 and isotonic saline groups were significantly increased compared with the normal control group with statistical difference( $P < 0.01$ ); Vvm in the high dose Rg1, middle dose Rg1 and colchicine groups showed the increasing trend compared with the normal control group without statistical difference( $P > 0.05$ ); Vvm in the high, middle and low dose Rg1, Panax Notoginsenosides and colchicine groups showed the decreasing trend compared with the isotonic saline group without statistical difference( $P > 0.05$ ). Svm in the low dose Rg1, Panax Notoginsenosides, colchicine and isotonic saline groups were significantly increased compared with the normal group with statistical difference( $P < 0.01$ ); Svm in the high dose Rg1, middle dose Rg1, Panax Notoginsenosides and colchicine groups was significantly induced compared with the isotonic saline group with statistical difference( $P < 0.01$ ); Svm in the high dose Rg1 was reduced compared with the middle dose Rg1 group( $P < 0.05$ ). Nam in the low dose Rg1, colchicine and isotonic saline group was significantly increased compared with the normal group( $P < 0.01$ ); Nam in the high dose Rg1, middle dose Rg1 and Panax Notoginsenosides groups were significantly reduced compared with the isotonic saline group with statistical difference( $P < 0.01$ ); Nam in the high dose Rg1 group was reduced compared with the middle dose Rg1 group with statistical difference( $P < 0.05$ ). Qm in all groups was reduced compared with normal group without statistical difference( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Rg1 has antifibrosis effects of Panax notoginsenosides, even exceeds Panax notoginsenosides in some aspects, and the above-mentioned effect is positively correlated with dose. Rg1 is an ideal drug for preventing and treating liver fibrosis.

**Key words:** liver cirrhosis; Panax notoginsenosides; ginsenoside Rg1; stereology; hepatic satellite cell

\* 基金项目:昆明医学院青年基金(kylc200510)。 作者简介:董向前(1979—),硕士,主治医师,讲师,主要从事肝病基础及临床研究工作。

△ 通讯作者, Tel:18608711858; E-mail:malanqing@aliyun.com。

三七是临床防治肝病常用的一种中药。三七抗肝纤维化的作用主要由其主要成分三七总甙发挥的<sup>[1]</sup>,而三七总甙是一种混合物,通过高效液相色谱法可分离出 Rg1、Re、Rb1 等人参皂苷单体成分<sup>[2]</sup>,人参皂苷 Rg1 为其中主要成分之一。前期研究表明,人参皂苷 Rg1 对肝纤维化有明显的治疗作用<sup>[3]</sup>。本文将通过对肝纤维化大鼠肝组织病理观察、体视学分析来进行研究,有望为提取三七总甙有效作用成分,开发抗肝纤维化治疗药物提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 药物与试剂** 三七总甙及其单体成分人参皂苷 Rg1 由昆明医科大学重点实验室分离提纯,纯度高于 96%;秋水仙碱购自昆明制药集团股份有限公司;Ccl<sub>4</sub>(分析纯)和乙醚(分析纯)购自上海化学试剂公司。

**1.1.2 动物** 健康 SD 大鼠 100 只,体质量(180±20)g,雌、雄各半,购自昆明医科大学动物科,动物合格证号:SCXK(滇)2005-0008。

### 1.2 方法

**1.2.1 建立肝纤维化模型** Ccl<sub>4</sub> 用橄榄油配制成 50% 溶液,首剂 3 mL/kg 皮下注射,此后 2 mL/kg 皮下注射,每周 2 次,共 10 次;大鼠随机分为 7 组,正常对照组 10 只,其余每组 15 只,分别为 Rg1 高剂量组(120 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、Rg1 中剂量组(60 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、Rg1 低剂量组(30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、三七总甙组(60 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、秋水仙碱组(0.2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、等渗盐水组(2 mL/只),造模开始时即予颈部皮下连续注射治疗药物,于治疗 35 d,切断腹股沟动脉处死大鼠,取肝脏,固定于 3.0% 戊二醛溶液,由专业病理医师行光镜及电镜标本制作并读片。将制好的标本编号登记后打乱次序,在 JEM-1011 型透射电镜下观察,观察目标为肝细胞、细胞间质、肝细胞质及线粒体,选择反差好且制片完好的部位进行随机拍照,高倍镜(30 000 倍)下拍摄肝细胞质及线粒体,低倍镜下拍摄肝细胞及细胞间质。按体视学分析要求高倍(30 000 倍)下每组拍摄不少于 35 张照片<sup>[4]</sup>。体视学分析主要针对线粒体进行研究,肝细胞质为参照系。

**1.2.2 评价指标** 体积密度(V<sub>v</sub>):指某一结构的体积与其所在的参照系体积之比;面积密度(S<sub>v</sub>):指某一膜结构的面积与其所在的参照系体积之比;比表面(Q),指结构成分的表面积与体积之比;面数密度(N<sub>a</sub>):指单位面积参照系界面中包含的某种颗粒的截面数。将电镜照片在 HPIAS-1000 彩色病理图文分析系统下测得二维图像上的线粒体初级参数:(1)截面积;(2)截面周长;(3)线粒体(截面)数。根据以上二维参数得出线粒体的体积密度(V<sub>vm</sub>)、面积密度(S<sub>vm</sub>)、比表面(Q<sub>m</sub>)、面数密度(N<sub>am</sub>)。

**1.3 统计学处理** 用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用方差分析,等级资料用秩和检验。检验标准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组肝组织的光镜观察结果** 正常对照组 HE 染色见肝细胞形态、大小正常,肝细胞索排列整齐,肝细胞未见变性坏死和炎细胞浸润。等渗盐水组从 HE 染色、Masson 染色及银染

中都可以见到病变肝组织内小叶结构紊乱,弥散的肝细胞脂肪变性,广泛的气球样变性,汇管区及中央静脉广泛炎细胞浸润,纤维结缔组织增生,肝细胞被包绕分割成团块,局部形成假小叶。而三七总甙及 Rg1 高、中剂量组肝纤维化均有不同程度的改善,见表 1。经秩和检验,Rg1 高及中剂量组、秋水仙碱组、三七总甙组与等渗盐水组的肝纤维化分期比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Rg1 高剂量组与低剂量组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Rg1 低剂量组与秋水仙碱组比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

表 1 各组大鼠肝纤维化分期情况(n)

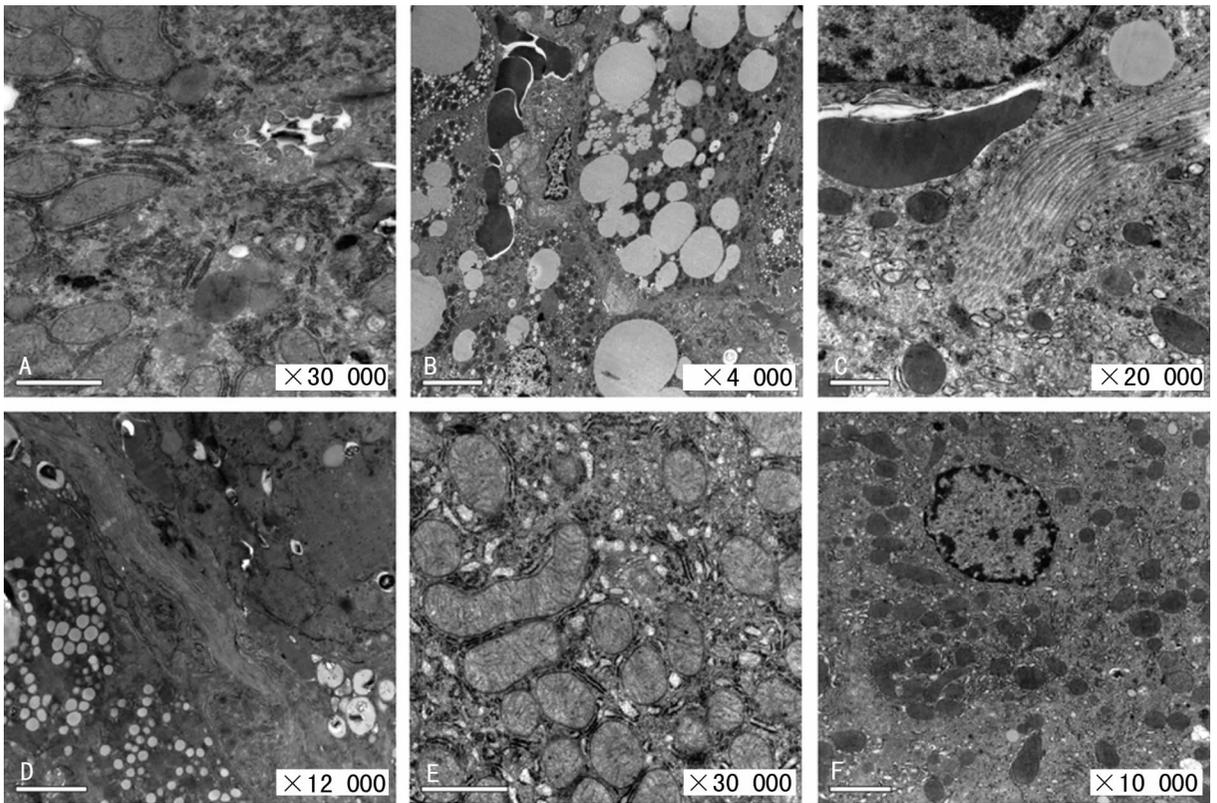
组别	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>4</sub>	合计
Rg1 高剂量组	7	1	1	0	0	9
Rg1 中剂量组	5	4	1	0	0	10
Rg1 低剂量组	2	4	2	0	2	10
三七总甙组	6	1	2	0	0	9
秋水仙碱组	7	2	0	0	0	9
生理盐水组	0	3	2	4	1	10
正常对照组	10	0	0	0	0	10
合计	37	14	8	6	2	67

**2.2 各组肝组织的电镜观察结果** 正常对照组肝细胞核圆,居于细胞中心,常染色质多,异染色质少,核仁明显,于细胞质内见大量的线粒体、内质网等细胞器,其为圆形或椭圆形,Disse 间隙可见较多微绒毛,毛细胆管内未见淤胆,Disse 间隙未见胶原纤维增生,见图 1A。等渗盐水组肝细胞内广泛脂质空泡变性,细胞质水肿,脂褐素沉着,线粒体增生肥大、肿胀,少数固缩,一些细胞内线粒体残体增多,基质颗粒减少,内质网囊状扩张,肝窦可见淤血、扩张,Disse 间隙变窄,Disse 间隙面微绒毛减少、稀疏,有胶原纤维增生,见图 1B、C。Rg1 低剂量组肝细胞内见较多脂肪空泡变性,内质网扩张,线粒体肿胀,肝窦淤血、扩张,Disse 间隙内广泛胶原纤维增生,较等渗盐水组对肝纤维化无明显改善作用,见图 1D。Rg1 高及中剂量组、三七总甙组及秋水仙碱组电镜改变处于正常对照组与等渗盐水组之间。Rg1 高剂量组、三七总甙组分别见图 1E、F。

**2.3 肝细胞线粒体体视学分析** (1)V<sub>vm</sub>:三七总甙组、Rg1 低剂量组和等渗盐水组较正常对照组显著增高,差异有统计学意义( $P<0.01$ );Rg1 高剂量组、Rg1 中剂量组和秋水仙碱组较正常对照组呈增高趋势,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );Rg1 高、中、低剂量组,三七总甙组,秋水仙碱组与等渗盐水组比较呈降低趋势,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(2)S<sub>vm</sub>:Rg1 低剂量组、三七总甙组、秋水仙碱组、等渗盐水组较正常对照组显著增高,差异有统计学意义( $P<0.01$ );Rg1 高、中剂量组、三七总甙组、秋水仙碱组较等渗盐水组显著降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ );Rg1 高剂量组较 Rg1 低剂量组明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。(3)N<sub>am</sub>:Rg1 低剂量组、秋水仙碱组、等渗盐水组较正常对照组显著增高,差异有统计学意义( $P<0.01$ );Rg1 高、中剂量组、三七总甙组较生理盐水组显著降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ );Rg1 高剂量组较 Rg1 低剂量组明显降低,差异有统计

学意义 ( $P < 0.05$ )。(4)Qm: 各组较正常对照组呈降低趋势,

但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。



A: 正常对照组; B、C: 等渗盐水组; D: Rg1 低剂量组; E: Rg1 高剂量组; F: 三七总甙组。

图 1 各组肝组织的电镜观察结果

表 2 细胞线粒体电镜学计量结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	照片数	Vvm(%)	Svm( $\mu\text{m}^3$ )	Qm( $\mu\text{m}^3$ )	Nam( $1/\mu\text{m}^2$ )
Rg1 高剂量组	45	6.91±1.95	1.23±0.34	19.48±2.61	0.90±0.04
Rg1 中剂量组	45	7.01±1.64	1.32±0.41	19.40±2.12	0.96±0.10
Rg1 低剂量组	45	7.38±2.54	1.54±0.41	19.32±2.80	1.12±0.13
三七总甙组	45	7.10±1.60	1.36±0.32	19.41±1.80	0.99±0.14
秋水仙碱组	45	6.90±1.91	1.43±0.30	19.30±2.11	1.08±0.13
等渗盐水组	45	7.80±1.65	1.71±0.27	19.14±2.52	1.21±0.17
正常对照组	35	6.07±1.98	1.14±0.35	19.69±2.71	0.82±0.04

### 3 讨论

随着对肝纤维化研究的深入, 传统上肝纤维化不可逆转的观点已受到严重挑战, 提出了肝纤维化完全有可能逆转的观点<sup>[5-6]</sup>。研究显示, 人参皂苷 Rg1 具有抗氧化和抗肝纤维化作用<sup>[7]</sup>, 并且对细胞外基质的沉积有抑制作用, 未来可能用做细胞外基质沉积的抑制剂<sup>[8]</sup>。

本研究前期采用 RT-PCR 检测人参皂苷 Rg1 对 Ccl<sub>4</sub> 所致肝纤维化模型大鼠肝组织基质金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP-1)mRNA 及 I 型胶原 mRNA 表达的影响, 结果表明, 三七总甙及其单体成分 Rg1 高剂量组可以明显降低肝纤维化大鼠肝组织 TIMP-1 mRNA 和 I 型胶原 mRNA 的表达, 其提示抑制 TIMP-1 表达对三七总甙及其单体 Rg1 的抗纤维化作用有益<sup>[9]</sup>。可见三七总甙具有抗肝纤维化作用, 其主要单体成分

Rg1 是其发挥抗肝纤维化作用的主要有效成分, 下调肝组织 TIMP-1 mRNA 的表达可能是 Rg1 及三七总甙抗肝纤维化作用的机制之一<sup>[9]</sup>。

Rg1 对肝纤维化超微结构的影响报道尚很少见。本研究电镜结果显示, Rg1 及三七总甙用于实验性肝纤维化可减轻肝细胞脂肪空泡变性程度, 减少 Disse 间隙及肝星状细胞 (HSC) 周围的胶原纤维沉积, 促进已形成的胶原的吸收。

线粒体是细胞内重要的细胞器, 其最主要的功能是为细胞的各种活动供能。一旦细胞遭受各种内、外因素影响, 线粒体的反应最早, 变化也最敏感, 其是决定细胞由可逆到不可逆改变的关键细胞器, 因此本研究以线粒体作为检测指标。本研究造模使用的 Ccl<sub>4</sub>, 其本身无活性, 在肝细胞被转化为毒性自由基 Ccl<sub>3</sub>, 之后引起内质网肿胀, 脂质代谢障碍, 肝细胞水肿和脂肪变性, 此时线粒体已经受损, ATP 生成减少, 细胞膜 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 泵功能障碍, 导致细胞内钠离子和水的大量积聚, 这些损伤属于可逆性损伤, 当 Ccl<sub>4</sub> 毒性持续作用会进一步导致线粒体空泡形成、线粒体基质颗粒沉积、溶酶体释放酸性水解酶降解细胞成分等, 这些属于细胞的不可逆损伤, 上述细胞损伤在本研究的电镜观察中多有表现 (如图 1B~F)。本实验的电镜观察结果表明, Ccl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化大鼠肝细胞的线粒体发生了明显的改变, 其表现为肿胀或固缩等形式, 一些线粒体嵴变形扭曲以致消失, 部分线粒体基质颗粒减少。当线粒体肿胀时, 其比表面变小, 而固缩时其比表面则变大<sup>[4]</sup>。结合电镜学结果, 各组肝细胞线粒体比表面较正常对照组 (下转第 3616 页)

感染现状及基因亚型分布分析,为 HPV 基因亚型疫苗研制与临床应用提供了参考依据。建议将宫颈 HPV 基因亚型检测作为妇科门诊患者常规检测项目,可对宫颈癌或尖锐湿疣等疾病的早期防治起到早诊、早治的目的。

#### 参考文献:

- [1] Psyrri A, Dimaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2008, 5(1):24-31.
- [2] Dell G, Gaston K. Human papillomaviruses and their role in cervical cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2001, 58(12/13):1923-1942.
- [3] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2003, 88(1):63-73.
- [4] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. J Pathol, 1999, 189(1):12-19.
- [5] 孙丽君, 娄雪玲, 王东红, 等. 贵州省部分地区妇女宫颈人乳头瘤病毒感染现状调查及分析[J]. 中国综合临床,

2009, 25(9):923-927.

- [6] 黄江渝, 杨淑哲, 唐健, 等. HC2 HPV 检测在宫颈病变筛查中的临床应用[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(8):617-619.
- [7] 姚军, 李曼, 钟萍, 等. HPV 亚型感染的地域分布与宫颈病变的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(1):34-38.
- [8] 姚琦, 胡燕琴, 俞凤, 等. 宁波市镇海区成年女性人乳头瘤病毒感染状况及流行病学调查[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(5):661-662.
- [9] 杨君, 周德平, 陈凤娟, 等. 重庆地区 2497 例妇科就诊患者 HPV 感染状况分析[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(4):347-349.
- [10] 蒋卫平, 丁茂文, 张晓梅, 等. 浙江省丽水地区妇科患者 21 种人乳头瘤病毒感染状况分析[J]. 浙江医学杂志, 2009, 31(9):1323-1324.
- [11] 齐丽敏, 凌斌, 冯定庆, 等. 合肥地区 506 例子宫颈人乳头瘤病毒感染情况分析[J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13(2):141-144.

(收稿日期:2014-03-21 修回日期:2014-06-28)

(上接第 3601 页)

呈下降趋势,研究中观察到等渗盐水组肝细胞线粒体改变以肿胀为主,同时有固缩存在。综合分析认为线粒体的通透性增强,其细胞氧化功能受损,能量合成障碍,其损伤进一步导致细胞受损,严重可引起细胞坏死,导致生理功能的降低或丧失。参照本研究电镜结果,结合测算线粒体的有关参数结果分析, Rg1、三七总甙、秋水仙碱均能在一定程度上减轻 Ccl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化大鼠肝细胞脂肪空泡变性程度,减轻线粒体的肿胀及固缩,并对胶原纤维的沉积有改善作用,其中又以 Rg1 高、中剂量组为最明显,其次为三七总甙,再次为秋水仙碱。

综上所述,三七总甙是疗效确切、安全的抗肝纤维化药物,其主要作用是由单体成分人参皂苷 Rg1 发挥的, Rg1 的抗肝纤维化作用在一定范围内与剂量成正相关。本研究结果可能为今后提取三七总甙抗肝纤维化成分、临床药物研发提供理论依据。

#### 参考文献:

- [1] 郑光植, 杨崇仁. 三七生物学及其应用[M]. 北京:科学出版社, 1994:85.
- [2] Chen J, Jin HY, Dai B, et al. Effect of inorganic fertilizer on quality of Panax ginseng[J]. Zhong Yao Cai, 2012, 35(6):847-850.
- [3] 马岚青, 梁兵, 柳波, 等. 人参皂苷 Rg1 抗肝纤维化的实验研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007, 15(3):165-

168.

- [4] 郑富盛. 细胞形态立体计量学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1990:26-39.
- [5] Mann DA, Smart DE. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation[J]. Gut, 2002, 50(6):891-896.
- [6] Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, et al. Reversibility of hepatic fibrosis: from the first report of collagenase in the liver to the possibility of gene therapy for recovery[J]. Keio J Med, 2011, 50(2):58-65.
- [7] Geng JW, Peng W, Huang YG, et al. Ginsenoside-Rg1 from Panax notoginseng prevents hepatic fibrosis induced by thioacetamide in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 634(1/3):162-169.
- [8] Cho JS, Moon YM, Um JY, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rg1 on extracellular matrix production via extracellular signal-regulated protein kinase/activator protein 1 pathway in nasal polyp-derived fibroblasts[J]. Exp Biol Med, 2012, 237(6):663-669.
- [9] 马岚青, 董向前, 梁兵, 等. 人参皂苷 Rg1 对纤维化肝脏肝细胞超微结构及其表达基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(4):304-306.

(收稿日期:2014-03-03 修回日期:2014-06-18)

## 2014 年本刊投稿须知

尊敬的广大读者,本刊一律接受网上投稿,不再接受纸质和电子邮箱投稿!请您直接登陆网站 <http://cqyx.journalserv.com/> 进行注册投稿以及稿件查询。咨询电话:023-63604477。

来稿须将审稿费 50 元通过邮局或支付宝汇至本刊编辑部,编辑部若未收到审稿费,稿件将不予处理。

感谢您对本刊工作的支持!