

美罗培南骨水泥的体外释放研究^Δ

毛璐^{1*}, 王晓雪², 刘慧芳², 林平¹, 张伯松³ (1. 北京积水潭医院药学部, 北京 100035; 2. 中日友好医院药学部, 北京 100029; 3. 北京积水潭医院创伤骨科, 北京 100035)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)05-0563-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.013

摘要 目的: 考察美罗培南骨水泥药柱的体外缓释规律, 为临床使用提供参考。方法: 用模具将美罗培南加入骨水泥中制成含美罗培南 10%(W/W) 的骨水泥植入剂, 浸泡于 37℃ 的改良模拟体液中, 采用等距浸出法设定取样时间点, 应用超高效液相色谱-串联质谱法对浸出液浓度进行检测, 观察美罗培南骨水泥植入剂的释放规律。结果: 美罗培南骨水泥药柱释药峰值出现在 2 h, 之后释药速率逐渐降低, 19 h 累计释放量达总体释放量的 92.37%, 在 24 d 内累积释放率达 6.00%, 体外释放曲线符合 Weibull 方程, $r=0.9151$ 。结论: 美罗培南骨水泥具有一定的缓释特性, 释放主要集中在前 72 h 内, 后期释放少。本研究结果可以为临床使用美罗培南治疗骨感染提供参考。

关键词 美罗培南; 骨水泥; 体外释放

Research on Drug Releasing Test of Meropenem Bone Cement *in vitro*^Δ

MAO Lu¹, WANG Xiaoxue², LIU Huifang², LIN Ping¹, ZHANG Bosong³ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 2. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 3. Dept. of Traumatic Orthopaedics, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the release characteristic of meropenem bone cement *in vitro*, so as to provide reference for clinical application. **METHODS:** Meropenem was added into bone cement with a mould to make bone cement implant containing meropenem 10%(W/W) and immersed in a modified simulated body fluid at 37℃. The sampling time points were set by isometric leaching method, the concentration of leaching solution was measured by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry to observe the release pattern of meropenem bone cement implant. **RESULTS:** The peak value of drug-release of meropenem bone cement grain occurred at 2 h, followed by gradual decrease of drug-releasing rate, and the cumulative releasing amount at 19 h had reached 92.37% of the overall releasing amount, the cumulative releasing rate reached 6.00% at 24 d. The *in vitro* release characteristic fitted the Weibull equation mold ($r=0.9151$). **CONCLUSIONS:** The meropenem bone cement have delayed release characteristics, which mainly concentrates on the first 72 h, with little release in the later period. The result of this study can provide a reference for the clinical application of meropenem in the treatment of bone infections.

KEYWORDS Meropenem; Bone cement; *in vitro* release

骨感染是骨科医师面对的最具挑战性的疾病之一, 因为全身应用抗生素在骨感染局部特别是存在有无血运的骨组织中难以达到有效的治疗浓度^[1]。研究表明, 骨科感染患者中, 约 49.72% 由革兰阴性菌引起, 排序居前的 3 位的为铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌。产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌检出率分别为 54.29% 和 31.43%, 上述细菌对碳青霉烯类抗生素的敏感性 > 70%^[2-4]。

研究结果发现, 静脉给予美罗培南 0.5 g, 30~70 min 后, 美罗培南的骨浓度为其血药浓度的 20%, 为 0.4~5.74 $\mu\text{g/g}$, 给药 80 min 后, 骨组织中几乎测不到美罗培南^[5]。有效提高骨感染局部药物浓度, 才可能发挥抗感染药的作用^[6]。因此, 临床尝试将美罗培南加入骨水泥中, 用于骨感染的局部治疗, 取得了较为满意的疗效^[7-8]。但仅为临床个案报道或疗效观察, 其释放规律尚不明确。为此, 本研究进行美罗培南骨水泥的体外释放研究, 观察其释放规律, 为临床应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

Quattro PremierXE 型三重四极杆质谱仪 (美国 Waters 公

^Δ 基金项目: 北京积水潭医院青年人才培养“学科新星”计划项目 (No. KXXX201804)

* 副主任药师。研究方向: 临床药学, 骨感染的药物治疗。E-mail: maolu@vip.163.com

司);Acquity UPLC 型超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);电喷雾离子化源(美国 Waters 公司);Masslynx 4.1 数据处理系统(美国 Waters 公司);美国 Milli-Q Advantage A10 型超纯水机(德国默克密理博公司)。

1.2 药品与试剂

注射用美罗培南(瀚晖制药有限公司,批准文号为国药准字 H20030331,生产批号为 19003301);美罗培南对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 130506-201403);美罗培南-d6 对照品(加拿大 Toronto Research Chemicals 公司,批号为 10-TMH-26-2);骨水泥 PALACOS® MV (Medium viscosity, radiopaque bone cement)(Heraeus Medical GmbH 公司,批号为 89452023-01);改良型模拟体液(福州飞净生物科技有限公司,批号为 190512;pH 7.4~7.5;其中含 Na⁺ 142 mmol/L, K⁺ 5.0 mmol/L, Mg²⁺ 1.5 mmol/L, Ca²⁺ 2.5 mmol/L, Cl⁻ 103 mmol/L, HCO₃⁻ 10 mmol/L, H₂PO₄⁻ 1 mmol/L, SO₄²⁻ 0.5 mmol/L;缓冲液为 4-羟乙基哌嗪乙磺酸;甲酸、乙腈为色谱纯;水为超纯水。不锈钢圆柱型金属模具(长度 10 mm,内径 3 mm,自制)。

2 方法

2.1 模拟体液中美罗培南的检测方法

2.1.1 标准品及内标溶液制备:精密称取美罗培南标准品,加超纯水稀释获得储备液质量浓度为 1 mg/ml,美罗培南-d6 对照品内标液质量浓度为 40 μg/ml。

2.1.2 线性关系考察、精密度和准确度:精密吸取空白模拟体液 950 μl 置于 1.5 ml 离心管中,精密加入含美罗培南储备液 50 μl,用空白模拟体液进行等比稀释,分别配制质量浓度为 50、25、12.5、6.25、3.13、1.56、0.78 及 0.39 μg/ml 的标准曲线点。取空白模拟体液加入储备液,配制质量浓度为 1.85、5.55 及 16.67 μg/ml 的低、中及高 3 个质控样品。样本检测方法参照文献^[9],在 0.39~50 μg/ml 内线性关系良好,线性回归方程为 $Y=0.2231X-0.0078$, $r^2=0.9994$ 。质控浓度实测值为 1.885、5.656 及 16.967,均在合格范围内。日间和日内标准偏差均<10%,低、中及高 3 个质量浓度的回收率均>85%。

2.2 体外释放试验

2.2.1 美罗培南骨水泥的制备:于 100 级层流台内混合含美罗培南 10%(W/W)的骨水泥。将定量的注射用美罗培南和聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥粉末置于研钵中充分混合,加入骨水泥标配的固化液搅拌,之后灌入不锈钢模具中,制成长度为 10 mm、直径为 3 mm 的圆柱型美罗培南骨水泥药柱,待充分凝固后从模具中取出置入灭菌离心管中。用分析天平测定药柱的质量。

2.2.2 体外释放试验:于装有美罗培南药柱的离心管中加入模拟体液 1 ml,放置于 37℃ 恒温箱中。采用等距浸出法^[10]观察其释放规律,根据文献报道调整时间点^[11],分别于 5 min,0.5、1、2、8、19、32、50、72、98、128、165、200、242、288、338、392、455、512 及 578 h,将浸泡的骨水泥药柱取出置于新的 1 ml 模

拟体液中,之前的浸出液为待测液,置于-80℃ 保存待测。

3 结果

自制的美罗培南骨水泥药柱平均质量为(86.16±8.76) mg ($n=3$),平均美罗培南含量为(7.83±0.80) mg。药物释放时间曲线见图 1,累积释药百分率取样时间曲线见图 2。测得 24 d 累计释放率为 6.00%,释药峰值出现在 2 h,之后释药速率逐渐降低,19 h 累计释放量达总释放量的 92.37%,72 h 可以达到总释放量的 98.70%,释药规律数学模型拟合见表 1。体外释放符合 Weibull 方程, $r=0.9151$ 。

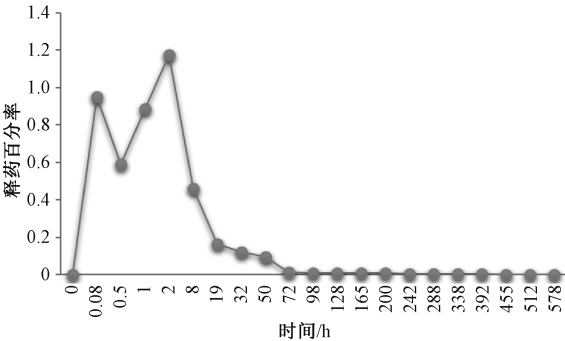


图 1 药物释放-时间曲线

Fig 1 Drug release-time curve

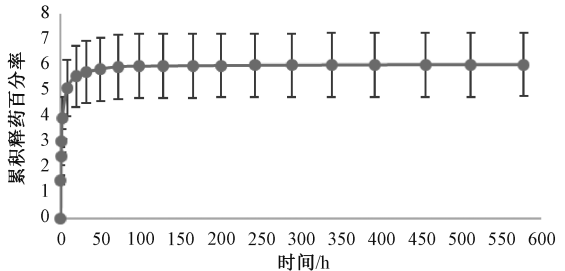


图 2 美罗培南骨水泥累积释药-时间曲线

Fig 2 Cumulative release-time curve of meropenem bone cement

表 1 释药规律的数学模型拟合

Tab 1 Mathematical model fitting of the drug-release pattern

模型	方程	r
零级释药方程	$Q=4\times10^{-5}t+0.0453$	0.5389
Hixson-Crowell 溶蚀方程	$1-(1-Q)^{1/3}=10^{-5}t+0.0154$	0.5401
一级释药方程	$\ln(1-Q)=-4\times10^{-5}t-0.0465$	0.5407
Baker-Lonsdale 球形扩散模式方程	$3/2[1-(1-Q)^{2/3}]-Q=6\times10^{-7}t+0.0004$	0.5782
Higuchi 平面扩散模式方程	$Q=0.0012t^{1/2}+0.0389$	0.7092
Ritger-Peppas 方程	$\ln Q=0.1345\ln t-3.5119$	0.9142
Weibull 方程	$\ln[1/(1-Q)]=0.1371\ln t-3.4951$	0.9151

4 讨论

4.1 选择美罗培南加入骨水泥的原因

在骨水泥中加入的抗生素要求水溶好、杀菌剂、对组织无毒、固体粉末即粉针剂型、致敏性低、能够覆盖骨感染的病原体以及对热稳定^[12-13]。针对革兰阳性菌,国内外比较公认的是加入万古霉素;针对革兰阴性菌,国外多选用氨基糖苷

类抗生素,如庆大霉素、妥布霉素等^[14]。国内也曾尝试将依替米星粉针剂型加入骨水泥^[11],但该剂型已停产,目前国内上市的氨基糖苷类抗生素均为注射液,无法满足要求。氟喹诺酮类药物因其在局部高浓度时表现出较强的细胞毒性而不建议加入骨水泥^[15]。头孢菌素和青霉素类抗生素由于致敏性高,不建议加入骨水泥中。碳青霉烯类药物的抗菌谱较氨基糖苷类及氟喹诺酮类药物广,致敏性低,能够基本覆盖骨感染的常见革兰阴性致病菌及耐药菌。临床常用的碳青霉烯类抗生素有亚胺培南西司他丁和美罗培南。亚胺培南西司他丁是复方制剂,局部应用西司他丁无效,且占用有限的骨水泥载药空间。骨水泥聚合过程中会产热,通常峰值出现在15~17 min,最高温度为62.3℃,之后逐渐降低^[16]。因此,对于载入的抗生素有一定的热稳定性要求。美罗培南热稳定性优于亚胺培南,在60℃条件下放置1~2 d,注射用美罗培南样品降解仅为2%~4%^[17]。因此,美罗培南可耐受骨水泥聚合时的短暂高温。Gálvez-López等^[18]的研究中,应用微生物法(大肠杆菌)检测美罗培南骨水泥洗脱液的浓度,可以证明加入骨水泥聚合后美罗培南仍可保持抗菌活性。美罗培南较为常见的不良反应包括腹泻、肠道菌群紊乱、肝酶升高、白细胞减少以及神经精神系统不良反应^[19]。由于局部应用抗生素骨水泥后全身吸收很少,可以避免全身用药的不良反应^[14]。因此,局部使用美罗培南骨水泥有其优势。

4.2 美罗培南加入骨水泥中的剂量

《假体周围感染国际共识》中提及,有将0.5~4 g的美罗培南加入骨水泥(40 g)占位器的报道^[20]。矫形骨科将药物加入骨水泥时需要在考虑药物释放的同时考虑强度问题,而创伤骨科抗生素骨水泥无需承重,因此加入的药物可适当增加。有研究将美罗培南分别以1.25%、2.5%、5%及10%的浓度与骨水泥混合测定其体外释放,其中10%混合浓度药物释放最多,时间最长可以达27 d,比5%药物浓度释放增加44.7%^[21]。因此,本研究选择美罗培南与骨水泥的质量比为10%(W/W)。

4.3 美罗培南骨水泥的释放量

既往文献报道,5%~10%的美罗培南骨水泥累计释放量为1.2%^[21]~2.70%^[22]。本次试验中,美罗培南骨水泥24 d累计释放率为6.00%,较其他研究高。分析主要有以下两方面原因:(1)本研究采用的美罗培南骨水泥较文献报道的细小,文献报道的为直径12 mm、长度16 mm的骨水泥柱^[21]和直径6 mm、长度12 mm的骨水泥药柱^[22],本研究采用直径3 mm、长度10 mm骨水泥柱。体积越大的骨水泥内部的药物释放越困难,由此可以推断,在实际临床使用中,如果自制的美罗培南骨水泥尺寸越大,则整体释放率越低。(2)本研究取样时间早期间隔较文献时间短。由释放曲线可知药物主要在早期快速释放,在此时测定间隔短则形成的漏槽效应更为明显,可以促进药物释放,同时更加接近于植入人体后的真实情况,因植入人体后早期局部引流量大。本研究中观察到在前19 h内释放量达总释放量的92.37%,前72 h可以达到总释

量的98.70%,后期释放量很少。Gálvez-López等^[18]研究结果显示,美罗培南骨水泥在第4日及以后较前3 d有明显的洗脱降低,释放的绝大多数药物集中在前3 d,这与本研究观察的结果类似。

4.4 美罗培南骨水泥释放实验的局限性

美罗培南有β-内酰胺环,与不同输液配伍后,随时间延长会发生不同程度的降解,如与复方电解质葡萄糖注射液等输液配伍后8 h,美罗培南的含量降低32.2%~6.2%不等^[23];与0.9%氯化钠注射液等4种输液配伍12 h可降解10%~30%不等^[24]。既往美罗培南骨水泥释放研究采用的0.9%氯化钠溶液^[22]及磷酸盐缓冲液^[21]作为洗脱液,均有长时间的浸泡过程,但在分析中未考虑溶剂中美罗培南的降解问题,而实测发现5%、10%美罗培南骨水泥抑菌活性仍至少能维持3周^[21-22]。可推测从骨水泥中释放的美罗培南随着取样间隔的延长会在洗脱液中有一定的降解,实际的释放量会较表观释放量高。本研究的洗脱液采用模拟体液,添加有更加丰富的离子,与既往研究相比可以更真实地模拟美罗培南骨水泥在体内的释放环境。本研究能够在一定程度上反映美罗培南骨水泥的释药规律,但美罗培南骨水泥植入体内后是否能维持较长时间的抗菌作用,值得进一步研究。

参考文献

[1] Maffulli N, Papalia R, Zampogna B. et al. The management of osteomyelitis in the adult[J]. Surgeon, 2016, 14(6): 345-360.

[2] 王艳, 张会英, 吴俊, 等. 骨科伤口标本分离革兰阴性杆菌及其耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(2): 102-105

[3] 毛璐, 王东华, 马健平, 等. 81例创伤后感染患者的分泌物细菌分布分析及药物治疗[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(17): 1305-1307.

[4] 刘颖, 张会英, 葛艳玲, 等. 1006例创伤感染患者伤口1257株细菌耐药监测[J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(11): 1094-1098.

[5] Sano T, Sakurai M, Dohi S, et al. Investigation of meropenem levels in the human bone marrow blood, bone, joint fluid and joint tissues[J]. Jpn J Antibiot, 1993, 46(2): 159-163.

[6] 谢肇. 对骨感染控制瓶颈问题的思考[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(9): 519-522.

[7] 毛璐, 李静, 李锦. 老年患者骨科术后感染的治疗和监护[J]. 中国药物应用与监测, 2012, 9(1): 34-36.

[8] 刘颖, 吴俊, 张伯松, 等. 罕见混合细菌感染所致股骨慢性骨髓炎1例[J]. 检验医学. 2016. 31(2): 135-139.

[9] 王晓雪, 陈文清, 孔旭东, 等. 人血浆中亚胺培南和美罗培南的UPLC-MS/MS分析方法建立及治疗药物监测[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(3): 218-222.

[10] 王世亮, 储成顶, 刘飞, 等. 一种新的长效制剂体外释放方法——等距浸出法[J]. 中国新药杂志, 2003(8): 627-630.

[11] 毛璐, 张威, 陈宁. 依替米星骨水泥植入剂的体外释放研究[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(11): 1050-1052.

[12] Popham GJ, Mangino P, Seligson D, et al. Antibiotic-impregnated beads. Part II: Factors in antibiotic selection[J]. Orthop Rev, 1991,

20(4):331-337.

[13] Alt V, Franke J, Schnettler R, et al. Local delivery of antibiotics in the surgical treatment of bone infections[J]. *Tech Orthop*, 2015, 30(4):230-235.

[14] 武丹威, 毛璐, 李静, 等. 骨科植入型抗菌药物缓释系统局部释放情况的文献分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(6):68-73.

[15] 刘浩, 李静. 骨折内固定术后感染的药物治疗[J]. *中华创伤杂志*, 2020, 36(6):567-573.

[16] 钱明, 潘俊, 孟斌, 等. 聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥与 Cortoss 骨水泥生物力学性能及聚合温度比较[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(16):2935-2938.

[17] 王楠, 胡昌勤, 刘茜. 表征碳青霉烯类药物稳定性的指针性杂质的确定及其应用[J]. *药物分析杂志*, 2011, 31(01):90-94.

[18] Gálvez-López R, Peña-Monje A, Antelo-Lorenzo R, et al. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 78(1):70-74.

[19] 李铁凡, 周应群, 盖迪, 等. 181 例美罗培南药品不良反应报告分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(9):38-41.

[20] 周一新, 陈继营. 假体周围感染国际共识[M]. 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014:280-281.

[21] Samuel S, Mathew BS, Veeraraghavan B, et al. In vitro study of elution kinetics and bio-activity of meropenem-loaded acrylic bone cement[J]. *J Orthop Traumatol*, 2012, 13(3):131-136.

[22] 李涛, 史占军, 王健, 等. 两种抗生素复合骨水泥的材料学性能及抗菌活性研究[J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2016, 10(4):407-412.

[23] 劳佳, 陈晓辉, 韩木南, 等. 美罗培南与 8 种特殊输液的配伍稳定性研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2009, 34(5):294-296.

[24] 王君耀, 方澄芝, 阮邹荣. 美罗培南与 4 种注射液配伍后的稳定性考察[J]. *中国药理学杂志*, 2003, 38(9):714-715.

(收稿日期: 2020-12-08)

(上接第 562 页)

[2] Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10):86.

[3] 魏薇, 赵湜, 吕晓玉, 等. 糖尿病周围神经病变与炎症因子的相关性分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(5):326-330.

[4] 汪志良, 杨竹洁. 西洛他唑片联合依帕司他片治疗糖尿病周围神经病变患者的疗效及机制分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(4):437-440.

[5] 永佳, 王雅楠, 永雪薇. 糖脉康颗粒联合格列美脲治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(7):2156-2159.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.

[7] 谢锦桃, 刘军, 周盛鹏, 等. 美国糖尿病协会 2009 糖尿病诊疗指南解读[J]. *中国全科医学*, 2009, 12(16):1465-1467.

[8] Cheng Y, Liu J, Luan Y, et al. Sarm1 Gene Deficiency Attenuates Diabetic Peripheral Neuropathy in Mice [J]. *Diabetes*, 2019, 68(11):2120-2130.

[9] Tang HY, Jiang AJ, Ma JL, et al. Understanding the Signaling Pathways Related to the Mechanism and Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(9):2119-2127.

[10] 梁积杰, 张绍芬, 陈巧, 等. 复方丹参滴丸联合依帕司他在糖尿病周围神经病变中的应用观察[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(06):928-930.

[11] 李林, 刘北彦. α -硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对血清 SOD、MDA 和 AOPPs 水平的影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(2):197-199, 204.

[12] 石柱, 杜兰, 澈力格尔, 等. 糖尿病周围神经病变相关机制研究进展[J]. *足踝外科电子杂志*, 2021, 8(1):53-56.

[13] 苏冠明, 胡淑国, 王丽慧. 硫辛酸对糖尿病周围神经病变氧化应激及感觉神经亚群受损的影响[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(21):1898-1901.

[14] 马雅琼, 马博清. 血糖波动与 2 型糖尿病周围神经病变的关系研究进展[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(17):60-65, 85.

[15] 张圆, 袁慧娟, 赵志刚. 糖尿病神经病变研究进展[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(04):295-299.

[16] 兰静, 丁世玲, 赖立英, 等. 消渴痹足浴方联合西洛他唑治疗糖尿病周围神经病变的效果观察[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(6):1018-1020.

[17] 韩方义. 胰激肽原酶联合西洛他唑与 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(16):2542-2545.

[18] Su SC, Hung YJ, Huang CL, et al. Cilostazol inhibits hyperglucose-induced vascular smooth muscle cell dysfunction by modulating the RAGE/ERK/NF- κ B signaling pathways[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1):68.

[19] 单留峰. 温经养血、活血通络类中药治疗糖尿病周围神经病变的效果研究[J]. *临床研究*, 2021, 29(5):131-132.

[20] 来艳. 糖脉康颗粒联合阿仑膦酸钠片对老年 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者骨代谢的影响[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(15):2605-2607.

[21] 王彦方, 蓝淑琴, 李霞, 等. 糖脉康颗粒联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变的疗效及对血清炎症因子的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2018, 26(9):673-676.

[22] 宋丹, 杨娟, 倪洪岗, 等. 补阳还五汤加加减联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对 SOD、MDA、T-AOC 等氧化应激指标的影响[J]. *贵州医药*, 2018, 42(07):859-860.

[23] 林源, 高海燕, 周芳, 等. 二甲双胍片联合糖脉康颗粒对 2 型糖尿病患者血清 IL-6、TNF- α 、CRP、APN 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(30):5883-5886.

[24] 陈群, 苏傲蕾, 黄正团. 糖脉康颗粒对 2 型糖尿病气阴两虚夹瘀证大鼠 CRP 及脏器指数的影响[J]. *光明中医*, 2017, 32(23):3393-3396.

[25] 杨忠敏, 沈以红, 黄先智, 等. 桑叶生物碱对氧化应激小鼠脂代谢异常及肝损伤的改善作用[J]. *食品科学*, 2021, 42(7):156-161.

(收稿日期: 2020-08-12)