· 实验研究 ·

满天星积雪草苷抗鸭乙肝病毒作用*

吕淑娟[1], 黄权芳[2], 林兴[1], 张士军[1], 黄仁彬[1], 韦锦斌[1]

摘 要: 目的 研究满天星积雪草苷抗鸭乙肝病毒的作用。**方法** 将鸭乙型肝炎病毒 DNA(DHBV - DNA)阳性麻鸭随机分为 5 组:模型组,阳性对照组(拉米夫定,3TC),满天星积雪草苷高、中、低剂量组,每组 10 只,各组麻鸭灌胃给药 14 d,于用药前、用药 7、14 d 及停药后 3 d 采血,检测血清鸭乙肝病毒表面抗原/e 抗原(DHBsAg/DHBeAg)、DHBV - DNA 和谷丙转氨酶/谷草转氨酶(ALT/AST)给药前后的变化,并观察肝组织病理改变。**结果** 与模型组比较,满天星积雪草皂苷高、中剂量组,阳性对照组用药后血清中 DHBV-DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、AST 水平均明显降低(均 $P < 0.05$);停药后 3 d,满天星积雪草皂苷高剂量组的 DHBV DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、AST 水平为(1.21 ± 0.11)、(0.12 ± 0.01)、(0.11 ± 0.01)、(122.4 ± 15.5)、(85.2 ± 9.4),模型组为(3.05 ± 0.15)、(0.22 ± 0.01)、(0.17 ± 0.02)、(270.4 ± 16.4)、(141.9 ± 9.8),均低于模型组(均 $P < 0.05$),阳性对照组为(2.36 ± 0.13)、(0.18 ± 0.01)、(0.15 ± 0.01)、(233.5 ± 13.8)、(121.3 ± 10.2),出现明显反跳现象;病理分析表明,满天星积雪草苷对肝损伤有明显改善作用。**结论** 积雪草苷能有效抑制 HBV 在体内复制,可能是满天星中一个主要的生物活性成分。

关键词:鸭乙肝病毒;满天星;积雪草皂苷

中图分类号:R 373.2+1 **文献标志码**:A **文章编号**:1001-0580(2015)05-0600-04 **DOI**:10.11847/zgggws2015-31-05-17

Inhibitory effect of asiaticoside from *Hydrocotyle sibthorpioides* on duck hepatitis B virus

LÜ Shu-juan*, HUANG Quan-fang, LIN Xing, et al (* *Department of Pharmacology, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region* 530021, China)

Abstract: Objective To study the inhibitory effect of asiaticoside from *Hydrocotyle sibthorpioides* on duck hepatitis B virus(DHBV). **Methods** Guangxi partridge ducks with DHBV infection were divided into five groups(10 in each group): model control(untreated group), positive control(200 mg/kg lamivudine, 3TC) and high-, medium- and low-dose (20, 10 and 5 mg/kg) asiaticoside-treated groups. The ducks in the treatment groups were treated with corresponding drugs, while the ducks in the model control groups were orally administered an equal volume of saline daily for 14 days. Serum samples of the ducks were collected via crural vein at the initiation of treatment, the 7th day of treatment, the 14th day of treatment and the 3rd day of post-treatment. The levels of serum DHBV DNA, hepatitis B surface antigen/hepatitis B E antigen(HbsAg/HbeAg), alanine aminotransferase/aspertate aminotrans ferase(ALT/AST) were determined and hepatic pathological changes were observed. **Results** The serum DHBV-DNA, HBsAg/HBeAg and ALT/AST levels in ducks of high- and medium-dose asiaticoside-treated groups and 3TC-treated group were markedly decreased compared with those in the ducks of model control group. Whereas, the DHBV-DNA, HbsAg, HBeAg, ALT, and AST levels increased 3 days after the treatment, with the values of 1.21 ± 0.11, 0.12 ± 0.01, 0.11 ± 0.01, 122.4 ± 15.5, and 85.2 ± 9.4 for the high-dose asiaticoside treatment group and 2.36 ± 0.13, 0.18 ± 0.01, 0.15 ± 0.01, 233.5 ± 13.8, and 121.3 ± 10.2 for the 3TC tneatment group. Moreover, the pathologic observation indicated that asiaticoside could significantly alleviate liver damage. **Conclusion** Asiaticoside could efficiently inhibit HBV replication *in vivo*, and may be one of the major active ingredients of *Hydrocotyle sibthorpioides*.

Key words: duck hepatitis B virus; *Hydrocotyle sibthorpioides*; asiaticoside.

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的、以肝脏炎性病变为主的一种传染性疾病,最终可能发展成为肝硬化及肝癌,严重威胁人们的健康[1]。中草药具有多种成分、多个作用靶点的特点,在治疗乙肝时展现出毒副作用小、不易复发等优势,在防治乙肝方面发挥着重要作用。满天星为伞形科植物天胡荽 *Hydrocotyle sibthorpioides Lam.* 的全草,常用于治疗急性黄疸型肝炎、急性肾炎等[2]。目前,许多中医治疗证实满天星具有治疗黄疸肝炎的疗效,并建议用于治疗 HBV 感染[3]。2012 年 9 月,本研究以广西麻鸭为对象,研究满天星提取物对鸭乙肝病毒表面抗原/e 抗原(hepatits B

* **基金项目**: 国家自然科学基金(81260674); 广西自然科学基金(2013GXNSFAA019146)

作者单位: 1. 广西医科大学药理学教研室,广西 南宁 530021; 2. 广西中医药大学第一附属医院

作者简介: 吕淑娟(1989 -),女,广西南宁人,硕士在读,主要从事抗肝炎药研究。

通讯作者: 韦锦斌, E-mail:jbwei@sina.cn

数字出版日期:2015 - 3 - 24 16:26

数字出版网址:http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20150324.1626.006.html

surface antigen/hepatits B E antigen, HBsAg/HBeAg),鸭乙型肝炎病毒 DNA(DHBV-DNA),谷丙转氨酶/谷草转氨酶(alanine aminotransferase/aspertate aminotransferase, ALT/AST)水平及肝脏病理变化等的影响,分析其抗乙肝作用及其可能机制,为开发满天星提取物应用于乙肝治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料 广西麻鸭(广西畜牧良种养殖场)1 日龄,雌雄不拘,体重(50 ± 6)g,50 只。满天星(南宁千金子中药有限公司)由广西中医药大学第一附属医院药学部副主任药师鉴定,标本储存于广西医科大学药学院植物标本室。拉米夫定(苏州葛兰素史克制药有限公司); HBsAg 和 HBeAg 酶联免疫检测试剂盒(上海荣盛生物科技有限公司)。实时荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 满天星活性成分的提取及化学结构鉴定 10 kg满天星药材用 80 L 80% 乙醇进行提取,每次 1.5 h,共 3 次,合并提取液,真空回收乙醇,得到 893.7 g 粗提物,然后依次用石油醚、氯仿和水饱和正丁醇萃取。水饱和正丁醇层萃取物(367.2 g)溶解在甲醇中,过滤,回收乙醇,甲醇重结晶,得到黄色粉末粗产物(195.4 g),接着上硅胶柱(200 ~ 300 目)进一步分离,采用氯仿和甲醇(0 ~ 100% 甲醇,2 500 mL/馏分)混合物进行梯度洗脱,用薄层色谱收集相同组份,得到 12 个组分,其中,第 8 组分上羟丙基葡聚糖凝胶和制备性高效液相色谱进一步纯化,最后得到白色晶体(81.6 g)。通过理化性质和波谱分析鉴定该化合物。

1.3 积雪草苷对鸭急性毒性实验 16 只 1 日龄雏鸭随机分为积雪草皂苷组和正常对照组,每组 8 只。2 组动物灌胃给予积雪草苷(20 mg/kg)或生理盐水 14 d,每日 1 次。在实验过程中观察动物的生命体征,包括重量、羽毛的颜色/光泽、步态、进食情况[4]。

1.4 麻鸭乙肝动物模型的建立[5] 1 日龄雏鸭腹腔注射 0.2 mL DHBV-DNA 强阳性病毒血清,接种 7 d 后,分别从胫静脉采血约 0.2 ~ 0.3 mL,4 000 r/min 离心 5 min 得血清样本, -20 ℃保存备用。采用 PCR 法检测筛选出感染阳性鸭。

1.5 实验分组及给药 经 PCR 法检测筛选出感染阳性鸭作为实验动物进行药物治疗试验。将 50 只鸭随机分为 5 组,每组 10 只,即模型对照组(灌胃给予等量的生理盐水),阳性对照组(灌胃给予 200 mg/kg 拉米夫定,3TC)[6],积雪草苷高、中、低剂量组(分别灌胃给予 20、10 和 5 mg/kg 积雪草苷)。积雪草皂苷的给药剂量是参考了以前的研究[7]。各组给予相应药物,每日一次共 14 d。实验期间动物自由取食和饮水,并于用药前,用药 7、14 d 及停药后第 3 d 分别从胫静脉采血,每只 0.5 mL,分离血清,于 -20 ℃保存备用。

1.6 检测血清鸭乙肝病毒表面抗原(DHBsAg)和鸭乙肝病毒 e 抗原(DHBeAg)水平 采用商业试剂盒(ELISA 法)检测血清 DHBsAg 和 DHBeAg 的水平,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.7 荧光定量 PCR 法检测血清 DHBV-DNA[5] (1)DHBV-DNA 提取:采用直接加热法。每次取血清 100 μL,沸水浴 10 min,10 000 r/min 离心 5 min。(2)加样:2 × 实时荧光定量试剂盒(SYBR Premix Ex TaqTM)12.5 μL,10 umol/L 上游引物 1.0 μL,10 umol/L 下游引物 1.0 uL,加无菌双蒸水至 23 μL,血清提取物 2.0 μL。(3)荧光定量 PCR 反应条件:95 ℃变性 10 s,55 ℃退火 20 s,72 ℃延伸 30 s,共反应 45 个循环。扩增过程及数据的储存和分析均由仪器及自带的软件自动完成。

1.8 血清 ALT 和 AST 测定 分别检测各个时间点鸭血清 ALT 及 AST 的变化情况,操作参照试剂盒说明书进行。

1.9 鸭肝脏组织病理学检查 于停药后 3 d,将实验动物麻醉处死,立即摘取肝脏,各取小块肝组织固定于 10% 福尔马林中,石蜡包埋切片,用苏木精 - 伊红染色,光镜观察。

1.10 统计分析 采用 SPSS 11.5 软件进行分析,治疗前、后比较采用配对资料 t 检验,组间比较采用方差分析,组间肝组织病理学程度差异采用 Mann-Whitney检验进行评价,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 积雪草苷对鸭的急性毒性实验 灌胃给予积雪草苷治疗 14 d 后,积雪草苷组在体重、羽毛颜色/光泽、步态、进食情况、精神状态和对刺激的反应等方面与正常对照组之间差异无统计学意义,提示积雪草苷对鸭没有毒性。

2.2 积雪草苷对血清 HBsAg 和 HBeAg 水平影响(表 1) 与模型组比较,阳性对照组与积雪草苷高、中剂量组用药 7 d 后,均可使鸭血清 DHBsAg 及 DHBeAg 的滴度明显降低(均 $P < 0.05$),且随着药物浓度和作用时间的增加,其抑制作用逐渐增强,呈现明显的量效和时效反应关系; 停药 3 d 后,阳性对照组即有反跳现象,积雪草皂苷高中剂量组仍持续有效。

2.3 积雪草苷对鸭 DHBV-DNA 复制影响(表 2) 与模型组比较,积雪草苷高中剂量组在给药 7、14 d 和停药后 3 d 鸭血清 DHBV-DNA 拷贝数明显降低($P < 0.05$); 与给药前比较,积雪草苷各治疗组鸭血清 DH-

BV-DNA 水平下降程度与用药剂量及用药时间相关，并且积雪草苷高剂量组停药后没有出现明显的反跳现象。小剂量组在治疗过程中和停药后DHBV DNA 水平变化不明显。阳性对照组用药后，血清 DHBV-DNA 拷贝数开始明显下降，第 14 d 下降到最低值，停药后 3 d拷贝数即明显回升，病毒含量变化总体表现为用药时持续下降，停药即出现反跳的规律。

表 1　积雪草皂苷对鸭血清 DHBsAg、DHBeAg 表达的抑制作用（$\bar{x} \pm s$，$n = 10$）

组别	剂量（mg/kg）	DHBsAg（*A* 值）				DHBeAg（*A* 值）			
		给药前	给药 7 d	给药 14 d	给药后 3 d	给药前	给药 7 d	给药 14 d	给药后 3 d
模型组	–	0.20 ± 0.01	0.21 ± 0.02	0.20 ± 0.01	0.22 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.17 ± 0.02	0.16 ± 0.01	0.17 ± 0.02
阳性对照组	200	0.20 ± 0.01	0.10 ± 0.02[a]	0.08 ± 0.01[a]	0.18 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.09 ± 0.01[a]	0.08 ± 0.01[a]	0.15 ± 0.01
积雪草苷组	5	0.20 ± 0.01	0.18 ± 0.03	0.17 ± 0.02	0.19 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.16 ± 0.01
	10	0.21 ± 0.03	0.14 ± 0.02[a]	0.11 ± 0.02[a]	0.16 ± 0.01[a]	0.17 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.11 ± 0.01[a]	0.13 ± 0.02[a]
	20	0.21 ± 0.02	0.12 ± 0.03[a]	0.10 ± 0.01[a]	0.12 ± 0.01[a]	0.16 ± 0.02	0.10 ± 0.01[a]	0.09 ± 0.02[a]	0.11 ± 0.01[a]

注：与模型组比较，a $P < 0.05$。

表 2　积雪草皂苷对鸭血清 DHBV－DNA 复制影响（$\times 10^7$ copy/mL，$n = 10$）

组别	剂量（mg/kg）	给药前	给药 7 d	给药 14 d	给药后 3 d
模型组		2.19 ± 0.17	3.02 ± 0.09	2.96 ± 0.11	3.05 ± 0.15
阳性对照组	200	2.18 ± 0.15	0.61 ± 0.05[a]	0.38 ± 0.06[a]	2.36 ± 0.13
积雪草苷组	5	2.15 ± 0.18	2.78 ± 0.17	2.55 ± 0.09	2.71 ± 0.11
	10	2.12 ± 0.17	1.98 ± 0.14[a]	1.25 ± 0.11[a]	1.52 ± 0.08[a]
	20	2.11 ± 0.15	1.58 ± 0.14[a]	1.05 ± 0.05[a]	1.21 ± 0.11[a]

注：与模型组比较，a $P < 0.05$。

2.4　积雪草苷对血清 ALT 和 AST 影响（表 3）　各大组动物 ALT、AST 水平均在第 7 d 达到高峰。阳性对照组及积雪草苷各剂量组在给药后血清 ALT 与 AST 均较模型组下降，其中，高剂量组于第 14 d 和停药后 3 d 下降更为明显显（$P < 0.05$）。

表 3　积雪草皂苷对鸭血清 ALT、AST 活性的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 10$）

组别	剂量（mg/kg）	ALT（U/L）				AST（U/L）			
		给药前	给药 7 d	给药 14 d	停药后 3 d	给药前	给药 7 d	给药 14 d	停药后 3 d
模型组		128.9 ± 10.3	302.8 ± 23.8	289.2 ± 19.7	270.4 ± 16.4	76.5 ± 6.1	172.8 ± 11.2	159.2 ± 10.3	141.9 ± 9.8
阳性对照组	200	136.4 ± 9.5	269.3 ± 19.2	153.9 ± 15.5[a]	233.5 ± 13.8	68.4 ± 6.5	150.5 ± 10.8	83.7 ± 9.7[a]	121.3 ± 10.2
积雪草苷组	5	126.5 ± 9.9	293.1 ± 16.7	193.5 ± 18.2[a]	256.9 ± 17.6	71.6 ± 5.4	165.2 ± 10.9	123.9 ± 9.9[a]	136.3 ± 8.7
	10	124.8 ± 10.6	276.4 ± 17.9	126.7 ± 15.4[a]	167.6 ± 14.9[a]	74.9 ± 6.3	153.3 ± 11.5	99.5 ± 10.3[a]	111.4 ± 9.1[a]
	20	130.7 ± 11.2	257.5 ± 20.5	89.7 ± 16.8[a]	122.4 ± 15.5[a]	73.2 ± 5.9	146.8 ± 9.5	66.9 ± 8.6[a]	85.2 ± 9.4[a]

注：与模型组比较，a $P < 0.05$。

2.5　鸭肝脏组织病理学检查　镜下观察可见，模型组的肝细胞显示大量不同程度的空泡变性、坏死和严重的脂肪变性，治疗后阳性对照组和积雪草苷高剂量组炎症有不同程度减轻，结构基本完整，变性肝细胞减少；积雪草苷中低剂量组炎症改善不明显。

3　讨　论

本研究采用静脉感染 DHBV 建立鸭乙肝动物模型，研究满天星提取物积雪草皂苷对鸭乙型肝炎病毒诱导肝损伤的保护作用。国外多用先天感染乙肝病毒的北京鸭雏鸭或康贝尔鸭作为乙型肝炎的动物模型，这种模型的优点是带病毒的时间长[8]。国内亦有运用先天感染 DHBV 鸭进行实验[9]，然而先天感染的缺点是无法获得大量先天性感染 DHBV 的雏鸭，一般鸭群中雏鸭自然感染 DHBV 率都不高，所需费用很大。后天感染亦存在带病毒时间短且毒种的收集和保存有一定难度等不足。本课题组成功建立了广西麻鸭乙肝动物模型，且实验证实该品种麻鸭易感染，其病程较规律，病毒血症持续时间较长且较稳定，无明显的自然转阴现象，具有良好的稳定性和可靠性，利用该模型进行了大量抗乙肝中药的筛查研究工作[5,10－12]。

本研究结果表明，与模型组比较，积雪草苷高、中剂量组在治疗第 7、14 d，鸭血清 HBsAg/HBeAg

和 DHBV-DNA 水平明显下降,且停药后仍维持在较低水平,提示一定剂量的积雪草苷在体内具有明显的抑制 DHBV 复制作用,且疗效与用药剂量及用药时间相关。拉米夫定(阳性对照)抑制 DHBV 起效较快,在治疗第 14 d 各项指标均降低至较低水平,但停药后又有所回升。积雪草苷组与阳性对照组比较,虽然起效较慢,但其抑制 DHBV 作用平稳而持久。提示积雪草苷组作用机制与拉米夫定可能有所不同。肝脏苏木精 - 伊红染色病理检查发现,积雪草苷组与阳性对照组鸭肝脏炎症有不同程度减轻,病理改变有一定程度改善。在抗肝损伤方面,肝功能 ALT 与 AST 检测显示,积雪草苷高、中剂量组具有改善鸭肝功能的趋势,高剂量组作用明显,提示皂苷还具有保护鸭肝细胞、抗肝损伤的作用。

综上所述,积雪草苷具有抑制 DHBV 复制、减轻病毒性肝损伤等作用,为临床上用于治疗乙型肝炎提供了理论基础,但积雪草苷抗 HBV 作用机制尚待进一步研究。

参考文献

[1] 张定凤. 乙型肝炎抗病毒治疗的前瞻[J]. 中华肝脏病杂志, 2006,14(7):483 - 489.

[2] 宋德平. 区别金钱草正品与同名异物的临床应用[J]. 中国民间疗法,2004,12(8):38 - 39.

[3] 熊墨龙,涂鸣汉,胡鹏,等. 天胡荽愈肝片治疗乙型黄疸型肝炎的临床观察[J]. 中国医药导刊,2009,11(9):1512 - 1512.

[4] Li H,Tian D,Wu H,et al. The effect of Gankang Suppository on duck hepatitis B virus,serum biochemistry and liver histology in ducklings[J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology[Medical Sciences], 2008,28:421 - 425.

[5] 黄仁彬,黄权芳,张士军,等. 六月青总皂苷抗鸭乙型肝炎病毒作用研究[J]. 中药药理与临床, 2010,26(1):37 - 39.

[6] Wang S,Li J,Huang H,et al. Anti-hepatitis B virus activities of astragaloside IV isolated from radix *Astragali*[J]. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2009,32(1):132 - 135.

[7] Zhang L,Li H,Gong X,et al. Protective effects of asiaticoside on acute liver injury induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine in mice[J]. Phytomedicin, 2010,17(10):811 - 819.

[8] Bishop N,Civitico G,Wang YY,et al. ,Antiviral strategies in chronic hepatitis B virus infection:I. establishment of an *in vitro* system using the duck hepatitis B virus model[J]. Journal of Medical Virology,1990, 31(2):82 - 89.

[9] 徐庆,宋云娟,李丽亚,等. 荔枝核总黄酮的抗鸭乙型肝炎病毒作用[J]. 世界华人消化杂志, 2005,13(17):2082 - 2085.

[10] 丁华,林兴,黄权芳,等. 六月青皂苷抗鸭乙型肝炎病毒及保护肝细胞的研究[J]. 中国新药杂志, 2011,20(2):167 - 169.

[11] 林兴,黄权芳,张士军,等. 山芝麻抗鸭体内乙肝病毒及保肝作用的实验研究[J]. 华西药学杂志, 2012,27(2):134 - 137.

[12] 张士军,陈兆霓,李勇文,等. 六月青乙醇提取物对鸭乙型肝炎病毒抑制作用[J]. 中国公共卫生, 2009,25(5):543 - 543.

收稿日期:2013-11-07　（郑新编校）

· 实验研究 ·

Ⅱ型胶原对 T-2 毒素诱导关节软骨损伤拮抗作用

萨如拉[1],王丽华[2]

摘　要:目的　观察Ⅱ型胶原干预 T-2 毒素诱导大鼠关节软骨早期损伤的作用,为探讨关节软骨损伤的防治措施提供理论依据。**方法**　Wistar 大鼠 40 只,随机分为 4 组,每组 10 只,对照组(常规成品颗粒料),T-2 毒素组(含 100 ng/kg T-2 毒素饲料),Ⅱ 型胶原 0.5、5.0 组(0.5、5.0 g/L)连续处理 5 个月,光镜下观察大鼠透明软骨组织病理学改变,用酶联免疫吸附试验检测大鼠血清 Ⅱ 型胶原羧基端端肽(CTX-Ⅱ)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)及尿中吡啶啉(DPD)含量。**结果**　光镜下 T-2 毒素组大鼠关节软骨细胞排列紊乱,软骨细胞变形、变性,可见大面积软骨细胞坏死,而低、高剂量 Ⅱ 型胶原组表现为软骨表面原纤维形成,表层软骨细胞肿胀变圆,扁平的软骨细胞减少,软骨细胞簇集等骨关节炎早期病理改变。对照组,T-2 毒素组,高、低剂量 Ⅱ 型胶原组大鼠血清 CTX-Ⅱ、COMP 含量分别为(25.07 ± 9.17)、(39.17 ± 10.49)、(28.20 ± 9.74)、(29.73 ± 9.32) μg/L 与(6.38 ± 2.23)、(24.53 ± 4.26)、(20.32 ± 4.74)、(19.44 ± 4.92) μg/L,大鼠尿液 DPD 含量分别为(4.14 ± 1.06)、(4.33 ± 3.43)、(5.72 ± 3.89)、(4.23 ± 2.90) μg/L。与对照组比较,模型组大鼠血清 CTX-Ⅱ、COMP 含量明显升高(均 $P < 0.05$),大鼠尿液 DPD 含量无明显改变;与模型组比较,Ⅱ 型胶原组大鼠血清 CTX-Ⅱ、COMP 明显降低(均 $P < 0.05$),大鼠尿液 DPD 含量无明显变化。**结论**　Ⅱ 型胶原能拮抗 T-2 毒素所致软骨损伤作用,延缓关节软骨的破坏进程,其机制可能与降低大鼠血清中 CTX-Ⅱ 及 COMP 含量有关。

关键词:软骨;关节;Ⅱ型胶原;T-2 毒素

中图分类号:R 114　**文献标志码**:A　**文章编号**:1001-0580(2015)05-0603-03　DOI:10.11847/zgggws2015-31-05-18

Protective effect of collagen-Ⅱ on articular cartilage damage induced by

作者单位:1. 内蒙古医科大学卫生管理学院社会医学教研室,内蒙古 呼和浩特 150081;2. 哈尔滨医科大学

作者简介:萨如拉(1984 -),女,内蒙古锡盟人,助教,硕士,研究方向:流行病及人群公共卫生。

通讯作者:王丽华,E-mail:lhwanganna@126.com

数字出版日期:2015 - 3 - 24 15:11

数字出版网址:http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20150324.1511.004.html