

赵亚,吴亚运,刘丽娟,等. 咪喹莫特致不同免疫状态小鼠银屑病模型比较研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(6): 41-47.

Zhao Y, Wu YY, Liu LJ, et al. Comparative study on imiquimod-induced psoriasis models in mice with different immune states [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(6): 41-47.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.06.006

咪喹莫特致不同免疫状态小鼠银屑病模型比较研究

赵亚¹, 吴亚运^{1,3}, 刘丽娟¹, 赵瑞芝^{1,2,3*}

(1. 广州中医药大学第二附属医院, 广州 510006; 2. 省部共建中医湿证重点实验室, 广州 510006;
3. 广东省中医症候研究重点实验室, 广州 510006)

【摘要】 目的 通过建立不同免疫状态小鼠银屑病模型探讨不同免疫细胞及非免疫因素对银屑病发病的影响。方法 Balb/c 小鼠、裸鼠、NOG 小鼠各 20 只, 分别分为空白组和模型组, 每组 10 只。模型组均采用咪喹莫特涂抹小鼠背部皮肤诱导类银屑病模型, 末次造模后取材, 检测皮肤、脾病理组织, 皮肤炎症因子, 以及皮肤和脾能量代谢因子等指标。结果 与正常组相比, 3 种模型动物小鼠皮肤表观状态及病理组织均表现出银屑病样病变, 炎症因子 (IL6、IL17、IL22、IL23) 水平均显著升高, 脾均出现肿大, 脾病理切片显示 Balb/c 小鼠, 裸鼠骨髓区增大, 淋巴细胞显著增多, 皮肤及脾中的 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活性均下降, 3 种模型成模的严重程度为 Balb/c 小鼠 > 裸鼠 > NOG 鼠。结论 多种免疫细胞活化特别是 T 细胞活化在银屑病发病中具有关键作用, 但免疫细胞严重缺失的动物仍能诱发银屑病, 其中非免疫因素 ATP-ATP 酶活性下降可能也是银屑病发病的诱导因素之一。

【关键词】 银屑病; 动物模型; 免疫细胞; ATP 酶

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 06-0041-07

Comparative study on imiquimod-induced psoriasis models in mice with different immune states

ZHAO Ya¹, WU Yayun^{1,3}, LIU Lijuan¹, ZHAO Ruizhi^{1,2,3*}

(1. the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China.

2. State Key Laboratory of Dampaness Syndrome of Chinese Medicine, Guangzhou 510006.

3. Guangdong Provincial Key Laboratory of Clinical Research on Traditional Chinese Medicine Syndrome, Guangzhou 510006)

【Abstract】 **Objective** To explore the effects of different immune cells and nonimmune factors on the pathogenesis of psoriasis. **Methods** Balb/c mice, nude mice and NOG mice were each divided into a blank group and model group, with 10 mice in each group. In the model groups, imiquimod was applied to the back skin of the mice to induce a psoriasis-like model, and samples of the skin and spleen were taken after the last application of imiquimod. The pathological changes to the skin and spleen induced by imiquimod were observed, and skin inflammatory factors and energy metabolic factors of the skin and spleen were detected. **Results** Compared with the normal group, the skin appearance and pathological tissue of the model group in all three mouse types showed psoriasis-like lesions, and the levels of inflammatory factors (IL6, IL17, IL22 and IL23) were significantly higher. In the model groups, the spleen was swollen for all three mouse types, and the pathological spleen section exhibited a larger white pulp area and higher amount of lymphocytes compared with the

【基金项目】 广东省中医症候研究重点实验室项目 (ZH2019ZZ05); 省部共建中医湿证重点实验室项目 (SZ2021ZZ51)。

【作者简介】 赵亚 (1982—), 女, 博士, 研究方向: 药效机制及中药分析研究。E-mail: 13423631120@163.com

【通信作者】 赵瑞芝 (1968—), 女, 博士, 研究员, 研究方向: 药效机制及中药分析研究。E-mail: 13610241754@163.com

blank groups in the Balb/c mice and nude mice. The activities of $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}\text{-ATPase}$ in the skin and spleen were lower in the model groups. The relative severity of the three models was as follows: Balb/c mice > nude mice > NOG mice. **Conclusions** Immune cell activation, especially T-cell activation, plays a key role in the pathogenesis of psoriasis, but psoriasis can still be induced in animals with a severe immune deficiency. A decrease in ATPase activity, which is a non-immune factor, may also be an inducing factor of psoriasis.

【Keywords】 psoriasis; animal model; immune cells; ATPase

银屑病是一种常见的慢性、炎症性表皮增殖性、无传染性的红斑鳞屑性皮肤病,其发病率高,是目前国内外皮肤科领域内的研究热点^[1]。然而,银屑病发病机制不清,导致银屑病的治疗目前主要还是对症治疗,复发率极高,且无法预防^[2-3]。目前普遍认为其发病机制主要是与 T 细胞异常活化相关,其中辅助 T 细胞 Th1、Th17 及其相关因子 IFN- γ 、TNF- α 、IL6、IL23、IL17 和 IL22 等以及调节性 T 细胞 Treg 已先后发现成为影响银屑病的关键因子,然而,这些因子在银屑病中的具体作用机制并未完全阐明或存在争议^[4-5]。此外目前也有报道认为 B 细胞、NK 细胞、中性粒细胞等其他免疫细胞介导的免疫功能紊乱在银屑病疾病进展过程中起着重要作用^[6-7]。然而其他免疫细胞是否与 T 细胞对银屑病发病起着同样重要的作用,是否存在其他非免疫因素对银屑病发病有影响也值得深入探讨。

近年来,大量研究表明,不同疾病机体状态的单一或多种组织器官中 ATP 酶活性能被疾病状态所影响,生理及病理的变化在一定程度上会影响机体内的 ATP 酶的改变,从而影响 ATP 酶催化 ADP 氧化磷酸化成 ATP,进而影响机体的能量供给^[8-10]。因此,研究疾病状态下 ATP 酶活性有助于研究疾病的发病机制及临床用药。ATP 酶与细胞功能,繁殖密切相关,而皮肤细胞过度增生是银屑病表现之一,且前期有文献报道银屑病病人红细胞中 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活性下降,提示非免疫因素 ATP 酶活性改变可能与银屑病发病相关^[11]。

因此本文拟通过比较不同免疫状态小鼠 Balb/c 鼠(免疫细胞正常)、裸鼠(T 免疫细胞缺陷)和 NOG 小鼠(重度免疫细胞缺陷)在咪喹莫特诱导下皮肤和脾外观及组织病理变化的不同,及其 ATP 酶活性变化研究探讨不同免疫细胞及非免疫因素对银屑病发病的影响,为银屑病发病机制的阐明提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

雄性 SPF 级 Balb/c 小鼠、裸鼠、NOG 小鼠各 20

只,体重 18~22 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2021-0011]提供,大鼠饲养于广东省中医院 SPF 级动物实验中心[SYXK(粤)2018-0094],饲养温度为 $(24 \pm 2)^\circ\text{C}$,相对湿度 $(60 \pm 10)\%$,采用 12 h:12 h 昼夜间断照明,动物自由饮食饮水。动物实验方案通过广东省中医院广东省中医药科学院试验动物伦理委员会审批(2014001),并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

咪喹莫特(四川明欣药业有限责任公司,20030128);超微量 Na^+K^+ 、 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ 、总 ATP 酶测试盒(南京建成生物工程研究所,20170228);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(美国 Thermo scientific 公司,ML166920);IL6、IL17、IL22、IL23 ELISA 试剂盒(美国 Raybiotech 公司,EKL54698-BM,EKL54533-BM,EKL58293-BM,EKL58298-BM);氯化钠(天津市富宇精细化工有限公司,20160524)。Saturius BS224S 电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司);VICTOR X5 酶标仪(美国 PerkinElmer 公司);T10 匀浆机(德国 IKA 公司);Centrifuge 5430 离心机(德国 Eppendorf 公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及药物诱导银屑病动物模型的建立

Balb/c 小鼠、NOG 小鼠、裸鼠各 20 只适应性饲养 1 周后均无异常后纳入实验。每种小鼠随机分为模型和空白 2 组,每组 10 只,称重标记。将鼠尾根部以上长 3 cm、宽 2 cm 长方形皮肤上被毛除去,模型组每日上午于小鼠背部涂抹 5%咪喹莫特乳膏(每只 50 mg),空白组不做任何处理。

1.3.2 取材及处理

每日拍照观察皮肤皮损情况,参照银屑病样皮损面积和疾病严重程度(PASI)评分标准进行评分。造模 5 d 后,小鼠禁食不禁水 12 h,称重,麻醉后处死。取小鼠背部皮肤、脾,脾拍照称重,生理盐水冲洗皮肤和脾后分为 2 份,1 份置于 10%甲醛溶液固

定用于 HE 染色,另 1 份置于 -80°C 保存,备用。

1.3.3 皮肤中炎症因子的测定

取皮肤 50 mg,精密称定,按重量(g):体积(mL)=1:9 的比例,加入预冷的 9 倍体积蛋白裂解液,匀浆机下机械匀浆 12000 r/min 离心 5 min,取上清液,精密吸取 100 μL 样品加入包被好抗体的 96 孔板,在室温下孵育 2.5 h,弃孔中废液后洗涤;加入 100 μL 二抗,孵育 1 h,弃废液后洗涤;加入 100 μL streptavidin-HRP 溶液,孵育 45 min 后弃废液洗涤;加入 100 mL TMB 后避光孵育 30 min;加入终止液后使用酶标仪在 450 nm 下检测,根据制作好的标准曲线计算各组蛋白表达量差异。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测小鼠皮肤中 IL6、IL17、IL22 及 IL23 蛋白表达水平。

1.3.4 皮肤、脾中 ATP 酶活力的测定

取皮肤和脾组织 50 mg,精密称定,按重量(g):体积(mL)=1:9 的比例,加入预冷的 9 倍体积的生理盐水,匀浆机下机械匀浆,低温高速离心机中 2000 r/min 离心 10 min,取上清液(即 10%的匀浆上清液),再用生理盐水 10 倍稀释成 1%,制得组织混悬液。严格按照超微量 $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATP 酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+} \text{Mg}^{2+} \text{-ATP 酶}$ 、总 ATP 酶试剂盒说明书测定酶活力。

1.4 统计学方法

数据使用 SPSS 20.0 统计软件处理,计量资料以平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, $P<0.05$ 表示具有显著性差异,两均数比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 皮肤外观、病理组织切片比较

由图 1A 可见,空白组动物均皮肤光滑,颜色正常;而造模组在涂抹咪喹莫特 5 d 后,Balb/c 小鼠出现皮肤粗糙、红色,起皱,触之变硬伴斑片、严重起皮、脱屑;裸鼠粗糙、红色,起皱,触之变硬,部分起皮;NOG 小鼠皮肤红色,起皱,皮肤稍硬,少量起皮。3 种小鼠造模组 PASI 评分均显著高于空白对照组($P<0.05$, $P<0.01$),且按评分从高到低排序为 Balb/c 小鼠>裸鼠>NOG 鼠(见图 1B)。

皮肤 HE 染色结果显示空白组颗粒层完整,棘层较薄、基底整齐,真皮层小血管正常;3 种模型小鼠均出现角化过度或角化不全,棘层明显增厚,颗粒层细胞减少或排列异常,真皮层小血管增生、扩张,真皮乳头向下突出,炎细胞浸润现象,且 Balb/c 小鼠角质层中可见 Munro 小脓疡,按病理严重程度

排序为 Balb/c 小鼠>裸鼠>NOG 鼠(见图 2)。

2.2 皮肤中炎症因子水平比较

与空白组比较,Balb/c 小鼠、裸鼠、NOG 小鼠模型组皮肤中 IL6 蛋白表达水平均显著升高,依次为 81.7%、39.4% 和 37.5% ($P<0.05$, $P<0.01$) (见图 3A);IL17A 蛋白表达水平也均显著升高,依次为 41.0%、43.8% 和 46.4% ($P<0.05$, $P<0.01$) (见图 3B);IL22 蛋白表达水平均有升高,依次为 41.0%、24.4% 和 18.9%,但仅 Balb/c 小鼠模型组差异具有显著性($P<0.05$) (见图 3C);IL23 蛋白表达水平也均显著升高,增加幅度依次为 53.3%、63.7%、66.4% ($P<0.05$) (见图 3D)。

2.3 脾外观、脾指数和病理组织切片比较

我们接着观察了 3 种小鼠造模前后脾外观和病理学变化。如图 3A 所示,我们观察到与正常组比较,Balb/c 小鼠、裸鼠、NOG 小鼠模型组的脾均明显增大,脾指数结果显示其脾指数增加幅度依次为 200.0%、102.2%、118.2% ($P<0.01$) (见图 4A、4B)。脾病理学结果显示正常 Balb/c 小鼠脾红、白髓结构清晰,生发中心清晰可见。与 Balb/c 小鼠比较,正常裸鼠脾白髓中中央动脉周围淋巴细胞大量减少,白髓区相对变小,正常 NOG 小鼠脾白髓萎缩,淋巴细胞严重缺失。与正常组比较,Balb/c 小鼠和裸鼠模型组脾中白髓均明显增大,生发中心不可见,红髓区扩张充血,NOG 小鼠模型组白髓区无明显变化,红髓区扩张充血(见图 4C)。

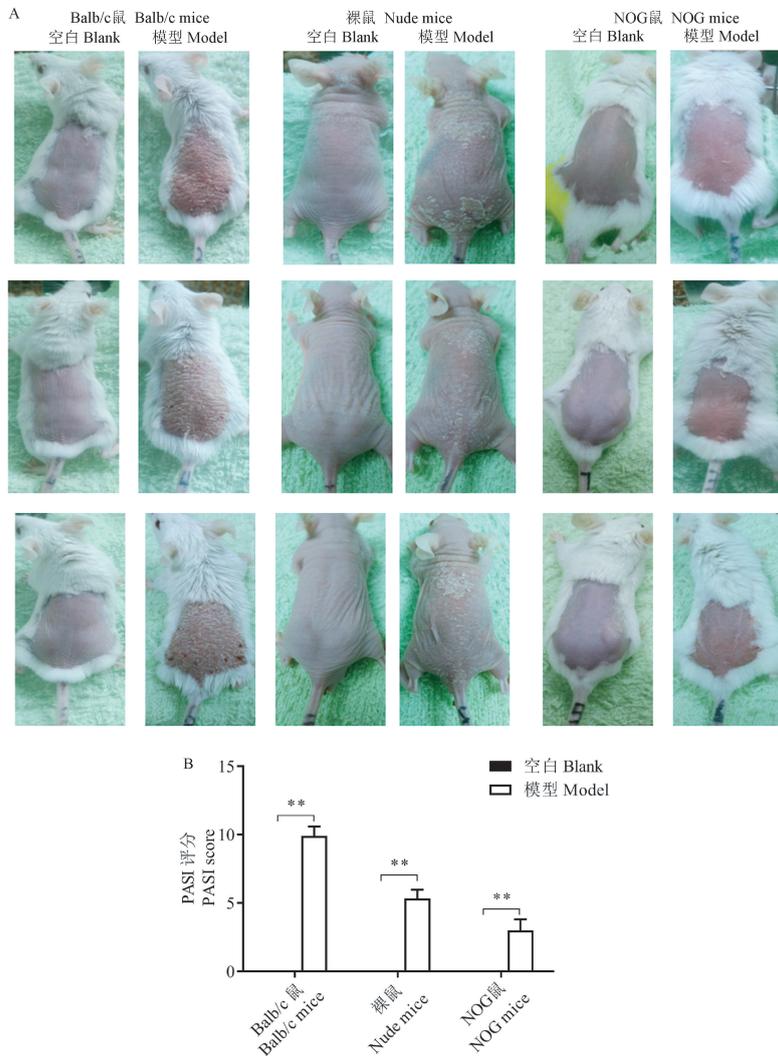
2.4 皮肤和脾中 ATP 酶活力比较

与空白组比较,Balb/c 小鼠、裸鼠模型组皮肤中 $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATP 酶}$ 活力显著下降,下降幅度依次为 41.7% 和 20.0% ($P<0.05$) (见图 5A);Balb/c 小鼠、裸鼠、NOG 小鼠模型组皮肤中 $\text{Ca}^{2+} \text{Mg}^{2+} \text{-ATP 酶}$ 活力均显著下降,下降幅度依次为 40.7%、34.3% 和 14.2% ($P<0.05$, $P<0.01$) (见图 5B)。

与空白组比较,Balb/c 小鼠、裸鼠、NOG 小鼠模型组脾中 $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATP 酶}$ 活力均略有降低,但无显著性(见图 5C);但 3 种小鼠模型组脾中 $\text{Ca}^{2+} \text{Mg}^{2+} \text{-ATP 酶}$ 活力均显著下降,下降幅度依次为 55.6%、6.8% 和 17.5% ($P<0.05$) (见图 5D)。

3 讨论

银屑病是常见的以鳞屑性红斑为临床特点的慢性复发性炎症性皮肤病,通常认为其为免疫介导的器官特异性自身免疫性疾病。本研究采用咪喹



注:与空白组比较, ** $P < 0.01$ 。

图 1 咪喹莫特诱导银屑病 3 种动物模型皮肤形态学改变及 PASI 评分

Note. Compared with the blank group, ** $P < 0.01$.

Figure 1 Skin morphological changes and PASI score of three animal models of psoriasis induced by imiquimod

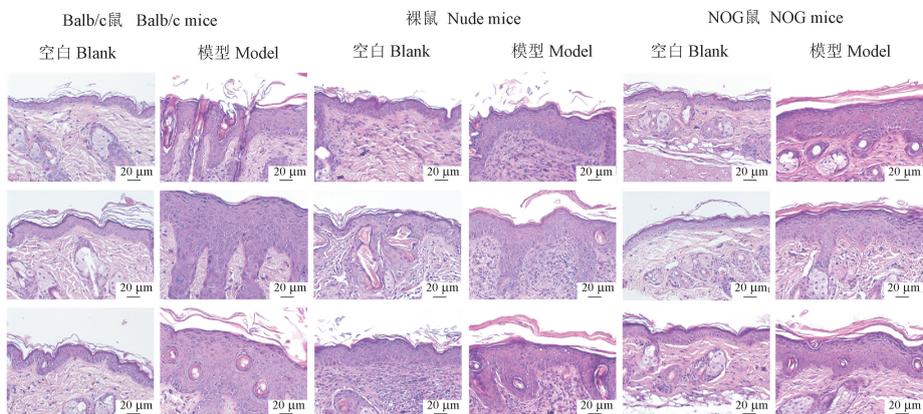
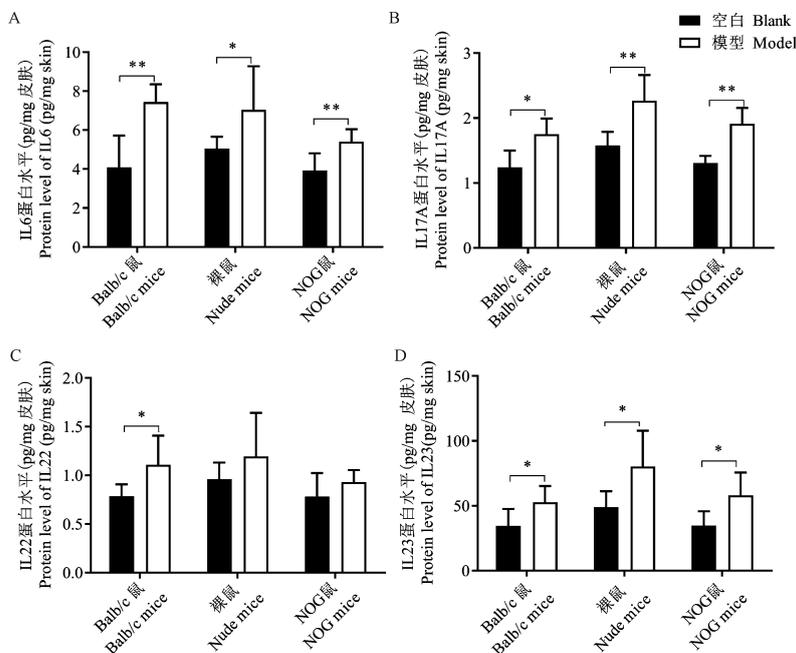


图 2 咪喹莫特诱导银屑病 3 种动物模型组织病理改变(HE 染色)

Figure 2 Histopathological changes of three animal models of psoriasis induced by imiquimod(HE staining)

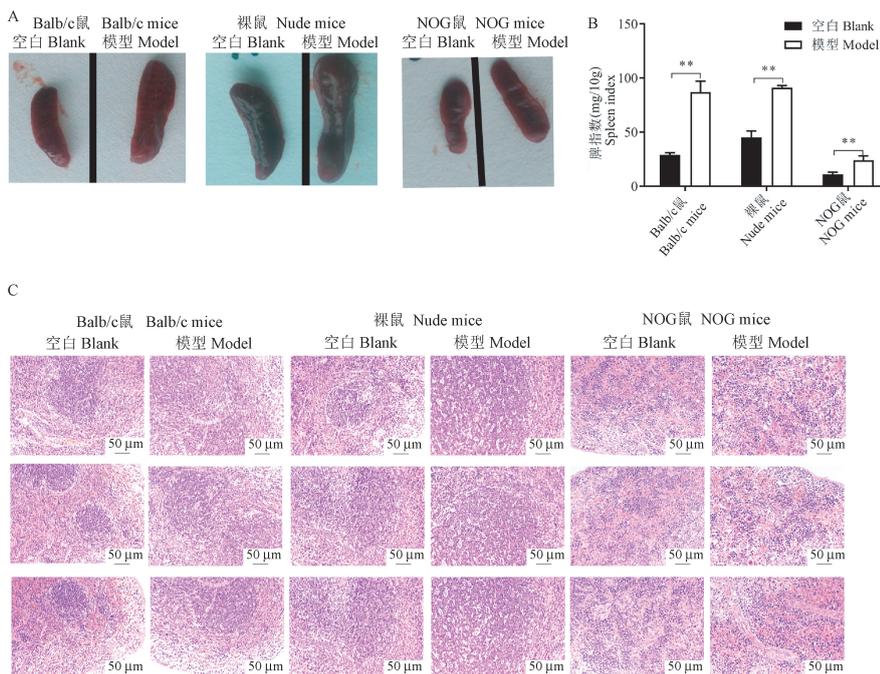


注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 3 咪喹莫特诱导银屑病 3 种动物模型皮肤中 IL6、IL17A、IL22 和 IL23 蛋白水平比较

Note. Compared with the blank control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Figure 3 Comparison of IL6, IL17A, IL22 and IL23 protein levels in the skin of three animal models of psoriasis induced by imiquimod

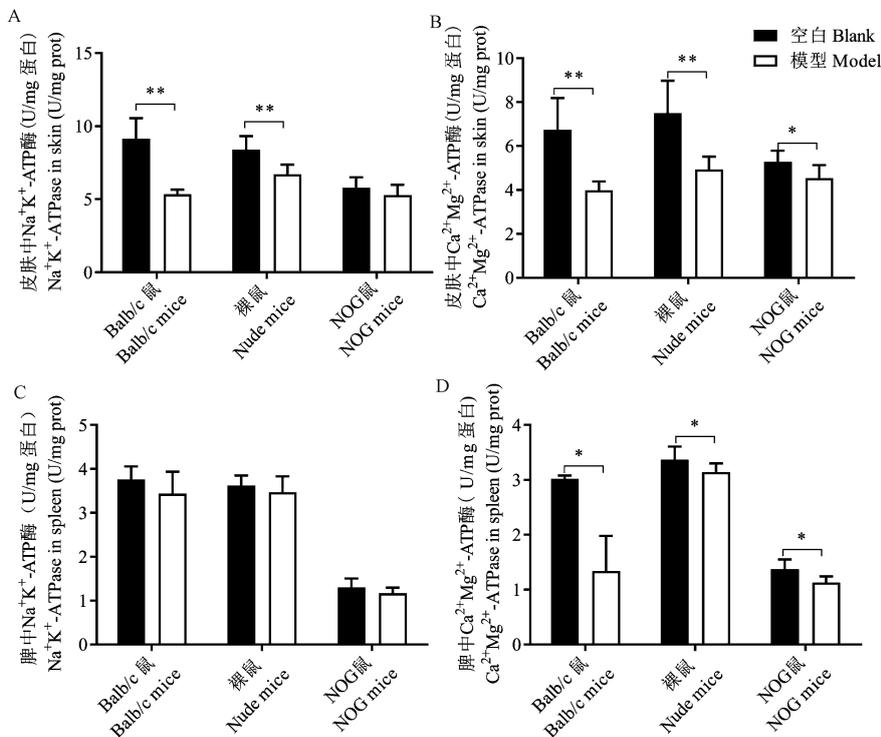


注:与空白对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

图 4 咪喹莫特诱导银屑病 3 种动物模型脾外观、脾指数和病理组织切片比较

Note. Compared with the blank control group, ** $P < 0.01$.

Figure 4 Comparison of spleen appearance, spleen index and pathological sections in three animal models of psoriasis induced by imiquimod



注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

图5 咪喹莫特诱导银屑病3种动物模型皮肤和脾中ATP酶活力比较

Note. Compared with the blank control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Figure 5 Comparison of ATPase activities in skin and spleen of three animal models of psoriasis induced by imiquimod

莫特对3种不同免疫状态小鼠诱导银屑病模型由结果可知,3种小鼠都出现了银屑病病变现象,皮肤外观显示3种小鼠均出现皮肤红色,起皱,但免疫细胞无缺失的Balb/c小鼠模型组皮肤还显著变硬伴斑片、严重起皮、脱屑;T细胞缺失的裸鼠皮肤变硬,部分起皮,重度免疫缺陷的NOG小鼠皮肤稍变硬,仅少量起皮或不起皮。3种动物比较,Balb/c小鼠银屑病样模型症状更严重,银屑病样皮损更典型,其次为裸鼠,再次为NOG小鼠。PASI评分比较,Balb/c小鼠远高于裸鼠和NOG小鼠,裸鼠稍高于NOG小鼠。病理切片结果显示3种动物模型均出现角化过度或不全,棘层增厚,真皮乳头向下突出,炎细胞浸润等现象,但与皮肤外观形态改变一致,Balb/c小鼠的各项病理指标变化较裸鼠和NOG小鼠更显著。3种模型动物各炎症因子水平均升高,3种动物之间IL17和IL23因子水平差异不明显,但IL6和IL22变化趋势与外观形态和病理切片结果一致,Balb/c小鼠>裸鼠>NOG小鼠,以上结果均表明体内有T细胞的Balb/c小鼠比体内T细胞缺失的裸鼠和NOG小鼠更易诱导为典型的银屑病样症状,提示T细胞在银屑病发病中起最为关键的作用,且银屑病的诱发是多种T细胞相关因子综合作用的

结果。此外仅T细胞缺失的裸鼠比重度免疫缺陷的NOG小鼠银屑病样症状显著,提示其它免疫细胞活化也对银屑病发病有促进作用。而由于重度免疫缺陷NOG小鼠仍然可以诱发出银屑病,提示在银屑病发病过程中还存在一些非免疫因素的刺激因素。脾是体内最大的免疫器官,主要由骨髓和红髓组成,其中骨髓由密集的淋巴细胞构成,特别是T细胞和B细胞,分别占25%和55%,是机体发生特异性免疫的主要场所^[12]。本实验结果显示3种小鼠的脾均明显变大,病理结果显示造模后Balb/c小鼠和裸鼠的骨髓区明显增大,其中淋巴细胞明显增多,进一步证实免疫细胞特别是T、B细胞活化是银屑病发病的重要因素。但是NOG模型小鼠的骨髓与正常组相比无明显差异,但与其余2种模型小鼠一样出现了红髓扩张充血现象,红髓储血、滤血的主要场所,当滤血功能异常时,机体内异物与毒素的排出受到阻碍,该结果也进一步提示存在一些非免疫细胞活化因素与银屑病发病有关。

ATP是体内组织细胞一切生命活动所需能量的直接来源,被誉为细胞内能量传递的“分子货币”,用来储存和传递化学能。ATP酶是一类介导主动转运的膜蛋白,可将细胞内的ATP水解为

ADP,利用高能磷酸键贮存的能量完成离子的跨膜转运,其中重要的是 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶^[13]。当 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活性降低时,细胞内 Na^+ 和 Ca^{2+} 外流减少,胞浆内 Na^+ 和 Ca^{2+} 大量积累它打破了生物膜上跨膜转运的平衡,进而影响物质的交换和毒素的排出^[14]。我们的研究显示 3 种银屑病模型小鼠皮肤和脾中 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶和 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ 酶活性均降低,提示机体内物质交换以及毒素排出受到了阻碍,该结果与脾病理结果中红髓功能可能存在异常的结果相符,而其中深入的内在机制有待进一步研究。

综上所述,本实验通过采用咪喹莫特对 3 种不同免疫状态小鼠诱导银屑病模型,整体直观的验证了 T 细胞异常活化在银屑病发病中关键性的作用,但其他多种免疫细胞活化也在银屑病发病中有重要作用,此外在后续研究中我们还需关注可能诱导银屑病发病的非免疫因素,有助于银屑病发病机制的全面深入阐明。

参考文献:

- [1] Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, et al. Psoriasis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16082.
- [2] Tseng JC, Chang YC, Huang CM, et al. Therapeutic development based on the immunopathogenic mechanisms of psoriasis [J]. Pharmaceutics, 2021, 13(7): 1064.
- [3] 吴剑平, 谢倩, 陈林, 等. 咪喹莫特对 BALB/c 和 C57BL/6 小鼠银屑病样皮损诱导作用的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(9): 1-6.
- [4] 魏政, 苏慧琳, 王秋红, 等. 银屑病免疫异常的分子机制 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(1): 145-150.
- [5] 吴玥, 王宏林. 银屑病的免疫学机制与治疗靶点 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(11): 1281-1288.
- [6] Abdou AG, Maraee AH, Shoeib MAEM, et al. Cathepsin D expression in chronic plaque psoriasis: an immunohistochemical study [J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2011, 19(3): 143-149.
- [7] Alshenawy HA, Hasby EA. Immunophenotyping of dendritic cells in lesional, perilesional and distant skin of chronic plaque psoriasis [J]. Cellular Immunology, 2011, 269(2): 115-119.
- [8] Arzola-Martínez L, Benavente R, Vega G, et al. Blocking ATP releasing channels prevents high extracellular ATP levels and airway hyperreactivity in an asthmatic mouse model [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 321(2): L466-L476.
- [9] 许云姣, 吴文笛, 蔡悦青, 等. 基于补土伏火法的四逆汤及其拆方对肾虚证模型大鼠肝脏组织 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶表达影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(11): 2620-2622.
- [10] 朱子煜. 血浆钠钾-ATP 酶活性与脑膜瘤预后相关性分析 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(3): 364-366.
- [11] 李冠勇, 刘华昌, 季建梅, 等. 银屑病患者红细胞变形能力及膜 ATP 酶活性的检测 [J]. 中国病理生理杂志, 1995, 2: 202, 210.
- [12] Leuenberger M, Sartori C. The spleen: between mysteries and discoveries [J]. Rev Med Suisse, 2010, 6(269): 2080-2085.
- [13] 宾东华, 何清湖, 韩忠, 等. 知柏地黄汤对解脲脲原体感染模型大鼠精子线粒体 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1528-1531.
- [14] 陈振兴, 赵瑞芝. 醋柴胡不同部位对肝郁模型大鼠肝脏 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{ATP}$ 酶活性及 P-糖蛋白 mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3721-3724.

[收稿日期] 2021-10-09