

·实验核医学·

L-[1-¹³C]苯丙氨酸呼气试验定量检测
肝脏功能动物实验研究

严惟力 孙大裕 林祥通 蒋义斌 孙旭 戎兰 梁棋

【摘要】 目的 采用自行设计的小动物呼气试验模型进行大鼠 L-[1-¹³C] 苯丙氨酸呼气试验 (¹³C-PheBT), 以验证该实验方法的可行性和有效性, 并提供有效的试验参数。方法 280~290g 的雄性 SD 大鼠 20 只, 随机分为急性肝损伤组和正常对照组, 每组 10 只, 采用四氯化碳橄榄油灌胃染毒复制急性肝损伤模型, 小动物呼气机进行机械通气制作呼气试验模型; 按 20mg/kg 体重尾静脉弹丸给予 ¹³C-苯丙氨酸 (¹³C-Phe), 收集给药前和给药后 1~60min 呼出气样共 29 次气样, 应用气体同位素比值质谱仪测定样品中 ¹³C 丰度。结果 ¹³C 排除时相曲线呈单峰, 峰值多位于给药后 2 min; 急性肝损伤大鼠呼气试验参数 ¹³C 排除速率常数(PheBT-K)为 $(2.45 \pm 0.25) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, 显著低于正常对照组 $(2.98 \pm 0.19) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ ($t=5.40$, $P<0.001$), 而急性肝损伤大鼠呼出气中 ¹³C 排除峰值和血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆汁酸(TBA)、碱性磷酸酶(AKP)和总胆红素(TBIL)含量均显著高于正常对照组(t 值分别为 8.15, 3.40, 3.90, 4.83 和 4.12, $P<0.05$); ¹³C 快处置常数在两组间差异无显著性($t=0.58$, $P>0.05$); 急性肝损伤大鼠 PheBT-K 与血清 ALT 和 AKP 活度以及 TBA 和 TBIL 水平呈负相关(r 分别为 -0.74、-0.73、-0.82 和 -0.67, P 值均小于 0.05), 而与血清 AST 活度无相关性($r=0.16$, $P>0.05$)。结论 自行设计的小动物呼气试验模型是进行呼气试验基础研究的有效工具; 动物 PheBT-K 是一项灵敏的分析指标。

【关键词】 苯丙氨酸; 呼吸功能试验; 肝脏; ¹³C 排除速率常数

【中图分类号】 R817.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)01-0009-05

Experimental study on L-[1-¹³C] phenylalanine breath test for quantitative assessment of liver function with animalYAN Wei-li^{1,2}, SUN Da-yu², LIN Xiang-tong¹, JIANG Yi-bin², SUN Xu², RONG Lan², LIANG Qi²

(1. Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Department of Gastroenterology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Objective Using a small animal breath test model we designed and L-[1-¹³C] phenylalanine breath test (¹³C-PheBT) of rats, we investigated its feasibility and validity and determined effective parameter of the test. **Methods** Twenty male Sprague-Dawley(SD) weighting 280~290g rats randomized into two groups acute hepatitis rats (n=10) and control rats (n=10). Hepatitis was induced by carbon tetrachloride (CCl₄)olive oil administration through intragastric gavage. PheBT was assisted by small mechanical ventilator improved and air samples were collected discontinuously, 20mg/kg body weight L-[1-¹³C] phenylalanine (¹³C-Phe)was administered intravenously. Twenty-nine breath samples were taken before and different intervals within sixty minutes after administration. ¹³C enrichment was measured by isotope ratio mass spectrometer. **Results** All time phase curves of ¹³C enrichment in rat breath reached a peak almost at 2 min after the intravenous administration of ¹³C-Phe. The PheBT parameters, ¹³C excretion rate constant (PheBT-K), of CCl₄ hepatitis rats were significantly lower than that of normal control rats [$(2.45 \pm 0.25) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ vs $(2.98 \pm 0.19) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, $t=5.40$, $P<0.001$]. Serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bile acid (TBA), alkaline phosphatase(AKP) in hepatitis rats were significant higher than that of controls (t value is 8.15, 3.40, 3.90, 4.8 and 4.12 respectively, $P<0.05$). However ¹³C fast phase disposition constant did not statis-

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院核医学科(严惟力、林祥通), 消化科(严惟力、孙大裕、蒋义斌、孙旭、戎兰、梁棋)

通讯作者: 严惟力(E-mail: yan-weili@hotmail.com)

tically differ between the two groups ($t=0.58$, $P>0.05$). PheBT-K had significant negative correlation with serum ALT, AKP, TBA and total bilirubin TBIL (the correlation coefficient r is -0.74 , -0.73 , -0.82 and -0.67 respectively, $P<0.05$), and no statistically significant correlation with serum level of AST($r=0.16$, $P>0.05$). **Conclusions** It was indicated that the small animal breath test model we designed was a virtual tool to use in experimental study on breath test and PheBT-K was a sensitive index.

【Key words】 Phenylalanine; Respiratory function tests; Liver; ^{13}C excretion rate constant

^{13}C 或 ^{14}C 呼气试验已经应用于消化系统疾病诊断。采用稳定性核素 ^{13}C 标记底物呼气试验具有安全、无辐射和非侵害性的特点, 目前正逐步成为临床和基础研究的热门领域。

选择适当的标记底物进行 ^{13}C 呼气试验检测肝脏细胞功能和肝脏功能储备被认为具有广阔的应用前景, 特别是其对肝脏移植前后肝脏功能的定量评价具有独特的优势^[1,2]。Burke 等^[3]最早采用 L-[1- ^{13}C]苯丙氨酸呼气试验(L-[1- ^{13}C]phenylalanine breath test, ^{13}C -PheBT), 发现终末期肝病患者摄入 L-[1- ^{13}C]苯丙氨酸(L-[1- ^{13}C]phenylalanine, ^{13}C -Phe)后 $^{13}\text{CO}_2$ 排除能力下降 4/5 以上。近年来一些研究者在不同的人群中获得类似的结果^[4,5]。我们对乙型肝炎后肝硬化患者的研究也取得有意义的实验结果^[6]。

由于 $^{13}\text{CO}_2$ 呼气试验是通过检测患者呼出气中试验底物代谢后的最终产物 $^{13}\text{CO}_2$ 的浓度来推断机体内的生理过程和病理变化, 试验的内在机制并不十分明确, 试验结果可能还会受一些因素的影响, 因而限制了呼气试验在临床的广泛应用。故此进行临床前的动物实验具有重要理论价值和现实意义。由于动物缺乏有意识的自主呼吸, 这给动物呼气试验带来了一定的难度。国外采用的动物呼气试验方法有两种, 即封闭容器法和呼气面罩法, 但两者都各自存在一些不足, 本实验研究采用自行设计的小动物呼气试验模型对正常和急性肝损伤大鼠进行 ^{13}C -PheBT, 以验证该试验方法的可行性和有效性, 并提供有效的试验参数。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康清洁级 Sprague Dawley (SD) 大鼠, 雄性, 体重在 220~230g, 由复旦大学实验动物中心提供, 大鼠饲养在健康清洁级动物室中, 动物室 12h 光暗交替, 室温(22 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 湿度(65 ± 5)%, 定时通风换气, 大鼠分笼饲养, 自由进食常规颗粒饲料和饮水, 观察一周后, 选取 280~290g 的大鼠 20 只,

随机分为两组, 每组 10 只。肝损伤模型复制完成后急性肝损伤组大鼠重为(270.0 ± 4.9)g, 正常对照组大鼠重为(271.7 ± 5.2)g。

1.2 SD 大鼠急性 CCl_4 肝损伤模型的复制

实验器材和试剂: 一次性使用无菌注射器(上海米沙瓦医科工业有限公司); 分析纯 CCl_4 (上海化学试剂公司); 化学纯橄榄油(上海化学试剂公司); CCl_4 用橄榄油稀释成 60% 的溶液备用。

1.3 大鼠呼气试验模型的建立

主要仪器设备和试剂:

(1) 电热恒温鼠兔两用解剖台(张家港市生物医学仪器厂)。

(2) 哈佛 683 型小动物呼吸机 Harvard Apparatus Rodent/small animal ventilator (Model 683; Harvard Apparatus, Inc, South Natick, MA, USA)。

(3) AP2003 气体同位素比值质谱仪 (Analytical Precision products, Cheshire, UK)。

(4) 10ml 气体收集瓶 (Labco Ltd, Buckinghamshire, UK)。

(5) ^{13}C -Phe 粉剂由 ISOTEC 公司生产提供 (Miami, Ohio, USA), 化学纯度大于 99%, ^{13}C 丰度为 99%。

实验过程:

大鼠称重, 麻醉采用腹腔给予 5% 戊巴比妥钠, 剂量为 50mg/kg 体重。将麻醉的大鼠仰卧位固定在电热恒温小动物解剖台上, 颈正中切口, 游离气管, 在游离段上剪一 T 型小口, 插入套管, 用尼龙线结扎固定, 手术面用生理盐水浸湿的纱布覆盖。实验过程中内脏温度保持在 (37.5 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 。采用小动物呼吸机进行机械通气(小动物呼吸机机械原理见图 1), 给予含 21% 氧气的空气, 出气口通过软管直接通室内大气。机械通气潮气量为 2.5ml, 通气频率为 52 次/min, 呼吸时间比 1:1^[8,10]。通气 15min 后, 用专用气样收集瓶采集呼出气体 20s, 作为本底。尾静脉弹丸给予 1.6% ^{13}C -Phe 生理盐水溶液, ^{13}C -Phe 给药剂量为 20mg/kg 体重。即刻开

始收集呼出气样和注射完成后第 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60min 时关 29 次气样, 气样收集时间每次均为 20s。应用气体同位素比值质谱仪测定样品中 ^{13}C 丰度得到各时相的 $\delta^{13}\text{C}$ 值(‰):

$$\delta^{13}\text{C}(\text{‰})=[(^{13}\text{C}\%/^{13}\text{C}\%_{\text{std}})-1]\times 1000$$

其中 $^{13}\text{C}\%$ 为样品中 $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}\times 100\%$, $^{13}\text{C}\%_{\text{std}}$ 为国际标准品 PDB (Pee dee Belemnite) 中 $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}\times 100\%$, 为 0.0112372。各时相的 $\delta^{13}\text{C}$ 值减去 0 时相(本底) $\delta^{13}\text{C}$ 值得到该时相 ^{13}C 丰度的变化即 $\Delta\delta^{13}\text{C}$:

$$\Delta\delta^{13}\text{C}(\text{‰})=[(^{13}\text{C}\%_{t_{\text{min}}}-^{13}\text{C}\%_{0_{\text{min}}})/^{13}\text{C}\%_{\text{std}}]\times 1000$$

^{13}C -PheBT 呼气试验参数 ^{13}C 排除速率常数 (^{13}C -PheBT-K) 采用 Wensing 等^[9] 的方法求得。

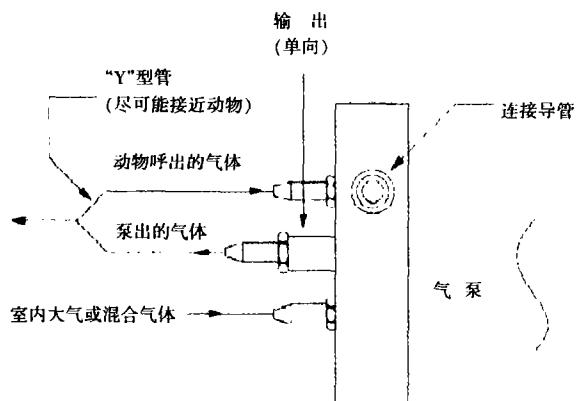


图1 小动物呼气机械原理示意图

1.4 实验动物血液样品的采集

动物呼气试验结束, 颈动脉采集血样。血样室温下静置 30min, 1500r/min 离心 (半径为 15cm), 留取血清, HITACHI 7170 型全自动生化分析仪检测血清丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, AKP) 和总胆红素 (total bilirum, TBIL)。放血后立即摘除大鼠肝脏, 用冰冻过的生理盐水冲洗干净, 称量肝脏湿重, 取肝脏相同部位组织一块, 经 10% 中性福尔马林固定, 蜡块包埋切片, 常规苏木素-伊红染色, 光学树脂胶封片。

1.5 数据处理和统计分析

结果用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 统计分析采用 SPSS11.0 软件进行两样本均数差别的 t 检验和相关性分析。比较呼气试验参数和各血液生化检查

结果在正常对照组和急性肝损伤大鼠组间的差异以及呼气试验参数与常用肝损伤指标的相关性。

2 结果

2.1 动物一般状态观察

CCl_4 急性肝损伤大鼠活动减少, 而正常对照组动物无明显异常情况。

2.2 光学显微镜下组织形态学观察

正常大鼠肝脏小叶结构完整清晰, 肝脏细胞呈条索状延中央静脉放射排列 (见图 2a); 急性肝损伤大鼠肝脏小叶结构破坏, 肝小叶呈中央性变性 (肿胀、胞浆疏松、气球样变) 和坏死 (见图 2b~2d)。

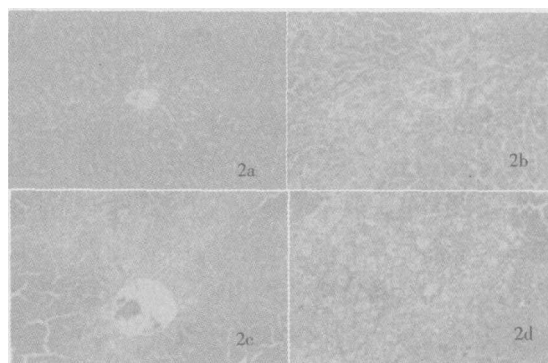


图2 正常(2a)和急性肝损伤大鼠肝脏组织 HE 染色(2b~2d)(200 \times)

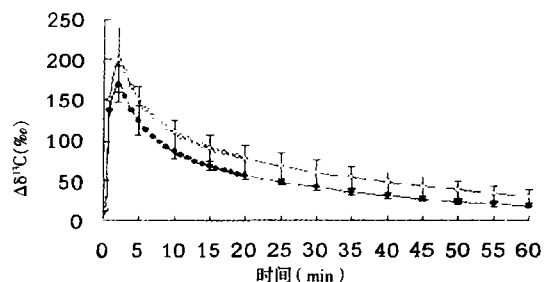
2.3 肝功能血液生化指标

正常对照组大鼠 ALT 为 $(46.60\pm 13.95)\text{U/L}$ (26~67 U/L), AST 为 $(96.20\pm 25.38)\text{U/L}$ (68~146 U/L), TBA 为 $(6.60\pm 4.67)\mu\text{mol/L}$ (1~15 $\mu\text{mol/L}$), AKP 为 $(117.50\pm 29.76)\text{U/L}$ (72~156 U/L), TBIL 为 $(1.65\pm 0.18)\mu\text{mol/L}$ (1~2.2 $\mu\text{mol/L}$); 急性肝损伤组大鼠血清 ALT 为 $(604.30\pm 216.00)\text{U/L}$ (363~1004 U/L), AST 为 $(196.60\pm 88.63)\text{U/L}$ (95~387 U/L), TBA 为 $(132.50\pm 102.09)\mu\text{mol/L}$ (23~368 $\mu\text{mol/L}$), AKP 为 $(216.10\pm 57.35)\text{U/L}$ (129~318 U/L), TBIL 为 $(10.66\pm 6.90)\mu\text{mol/L}$ (4.6~25.4 $\mu\text{mol/L}$), 其均明显高于正常对照组 (t 分别为 8.15, 3.40, 3.90, 4.83 和 4.12, $P<0.01$)。

2.4 ^{13}C 排除时相曲线

正常和肝损伤大鼠尾静脉弹丸给予 ^{13}C -Phe 后半分钟内就能在动物呼气机排气口收集到代谢后产生的 $^{13}\text{CO}_2$, 其浓度迅速升高, 绝大多数大鼠 (正常组为 9/10, 肝损伤组为 8/10) 在注射后 2min 时呼出

气中 ^{13}C 达到峰值, 随后缓慢下降, 所有大鼠 60min 内的 ^{13}C 排除时相曲线呈尖锐平滑的单峰(见图 3)。



●为正常对照组(n=10), ○为 CCl_4 急性肝损伤组(n=10)

图 3 ^{13}C -PheBT ^{13}C 排除时相曲线

2.5 ^{13}C -PheBT 试验参数

正常对照组大鼠 ^{13}C 排除峰值(170.65 ± 22.85)‰ 小于急性肝损伤组(204.33 ± 35.80)‰, 两者之间差异有显著性($t=2.51, P<0.05$); 正常和急性肝损伤大鼠 ^{13}C 排除时相曲线显示, 静脉给予 ^{13}C -Phe20mg/kg 体重, ^{13}C 排除均分为快、慢两个时相, 比较正常对照组的快(时相)处置常数、慢处置常数(即 ^{13}C -排除速率常数, ^{13}C -PheBT-K)和急性肝损伤组大鼠快(时相)处置常数、慢处置常数, 两组之间快处置常数差异无显著性($t=0.58, P>0.05$), 慢处置常数差异非常显著($t=5.40, P<0.001$), 见表 1。

表1 CCl_4 急性肝损伤大鼠和正常对照组呼气试验参数的对比($\bar{x} \pm s$)

	^{13}C 排除峰值 (‰)	^{13}C 快处置常数 ($\times 10^{-2} \text{min}^{-1}$)	^{13}C 慢处置常数 ($\times 10^{-2} \text{min}^{-1}$)
急性肝损伤组 (n=10)	204.33 ± 35.80 (133.27~265.19)	9.46 ± 3.27 (2.26~13.15)	2.45 ± 0.25 (2.03~2.79)
正常对照组 (n=10)	170.65 ± 22.85 (135.02~207.32)	10.17 ± 2.10 (7.74~13.10)	2.98 ± 0.19 (2.74~3.29)
P 值	<0.05	>0.05	<0.001

注: ^{13}C 慢处置常数即为 ^{13}C -pHeBT-K

2.6 急性肝损伤

大鼠 PheBT-K 与血清 ALT($r=-0.74, P<0.05$)、AKP($r=-0.73, P<0.05$)、TBA($r=-0.82, P<0.01$)以及 TBIL($r=-0.67, P<0.05$)水平呈负相关, 而与血清 AST 无相关性($r=0.16, P>0.05$)。

3 讨论

$^{13}\text{CO}_2$ 呼气试验出现以来也已被应用于实验动物研究, 动物呼气试验方法多采用封闭容器法^[7]和呼气面罩法^[8], 两者均存在通气死腔较大和测量气流会受腔内涡流的影响, 进而影响测量方法的灵敏度。另外, 呼气面罩法由于实验动物需要麻醉, 动物个体间对麻醉的耐受性差异较大, 往往会造成动

物呼吸抑制从而导致实验的失败。呼气试验气样测量装置分为单样测量仪^[7]和连续气流测量仪^[8]两种, 由于后者制造技术难度较大, 造价更为昂贵, 所以较少为研究者使用。本次大鼠呼气试验的实验研究首次采用动物呼气机机械通气结合气体收集瓶间断点采样方式, 此方法的优点首先在于采用机械通气能够长时间维持动物在常态下的生命体征和生理指标, 避免麻醉剂对动物呼吸中枢功能、血液循环和内脏器官功能等的影响; 其二, 改装后的通气机械可以尽可能减小气体收集死腔, 提高测量的灵敏度; 其三, 采用间断点气样收集方式可以降低 ^{13}C 检测设备的技术配置要求, 降低仪器成本, 便于试验方法的应用推广; 另外, 采用静脉给药和机械通气相结合的呼气试验方法特别适合于临床重症疾病昏迷期不能口服给药和进行有效自主呼吸的患者。肝脏在氨基酸代谢和蛋白质合成中起到重要的调节作用, 而肝脏的损害会造成这些调节功能的破坏, 研究显示, 血浆氨基酸清除与肝脏能量产生和肝性脑病患者生存率相关, 氨基酸血浆清除率能够反映肝细胞功能以及肝脏功能储备, 预测外科手术干预的预后, 但是由于该项检查实验室操作复杂耗时, 所以氨基酸清除试验也没有得到广泛的临床应用。Phe 是人体 8 种必需氨基酸之一, 不能在体内代谢产生, 必须由食物提供, 摄入后主要在肝脏代谢分解。研究发现, 肝病患者静脉给予 Phe 后, 其体内清除损害与酪氨酸生成障碍相一致, 中央静脉 Phe 血浆清除率与总氨基酸血浆清除率高度相关。所以, 理论上可以采用 ^{13}C -Phe BT 检测肝细胞功能和肝脏功能储备。 ^{13}C -Phe 在体内代谢最后产生 $^{13}\text{CO}_2$ 的过程如图 4 所示。

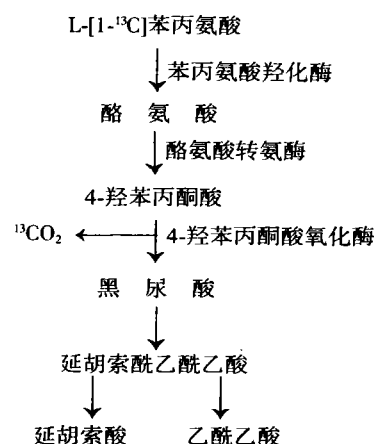


图 4 L-[1- ^{13}C]苯丙氨酸在肝脏中分解代谢示意图

不同研究者^[4-6]分别对肝硬化者进行口服 ^{13}C -PheBT 结果显示,肝病患者 ^{13}C -PheBT 参数降低,其降低程度与部分血液肝功能生化指标、吲哚靛青绿检查结果或 Child-Pugh 计分存在不同程度的相关性。

本实验采用 CCl_4 染毒 SD 大鼠复制实验性急性肝功能损伤模型,它是一种经典的实验性肝损伤模型。 CCl_4 通过对肝脏细胞的直接溶解作用及其活性代谢产物对细胞膜结构的破坏作用,最终导致肝细胞损伤乃至坏死,细胞内容成分渗入血液中。

血清 ALT 和 AST 检查是目前最常用的肝功能指标,ALT 及 AST 升高的程度在急性肝功能损害时往往与肝细胞受损的程度相一致,而 ALT 对肝细胞损伤更为敏感,急性肝损伤早期血清中 AST/ALT 比例会出现倒置^[10]。血清 TBA、AKP 和 TBIL 也是常用的反映肝脏分泌和排泄功能的指标^[10]。肝细胞与胆汁酸的生物合成、分泌、摄取、加工转化都有密切关系,当肝细胞损伤或胆道阻塞时都会引起胆汁酸代谢的障碍,血液中 TBA 会明显升高,其升高的程度与其他肝功能试验以及肝脏组织学变化极为吻合,在肝细胞仅有轻微坏死时,TBA 的升高比其他检查更为灵敏;同样,AKP 和 TBIL 也会在肝脏疾患时由于肝细胞处理胆红素的能力下降而增高。本次研究显示,急性肝损伤模型大鼠血液中 ALT、AST、TBA、AKP 和 TBIL 水平显著高于正常对照组, ^{13}C -PheBT-K 与血清 ALT、TBA、AKP 和 TBIL 呈负相关,而与血清 AST 活度无相关性,另外,血浆中 ALT 增加较快,AST/ALT 出现倒置。

分析正常对照和 CCl_4 急性肝损伤大鼠 ^{13}C -PheBT 显示, ^{13}C 排除峰值在两者之间存在显著差异,急性肝损伤大鼠峰值显著高于正常大鼠,我们认为这应该反映出急性肝损伤后大鼠血流动力学的改变。文献报道^[11],急性化学性肝损伤模型大鼠肝脏总血流量增加 300%~500%,如此会加快 ^{13}C -Phe 在体内的分布和吸收过程,同时又由于肝损伤后肝

脏细胞对 Phe 氧化分解能力降低,这一对正反两方面的因素又造成两组之间快处置常数差异无显著性。根据药物代谢动力学原理,快处置常数主要由分布过程来决定,慢处置常数则主要由消除过程来决定,药物在体内的半衰期由慢处置常数决定^[12]。

研究显示,我们设计的以小动物呼气机为基本辅助设备的动物呼气试验模型具有安全、方便、经济实用和有效定量的特点,可以在今后作为各类呼气试验基础研究的重要手段。动物呼气试验参数 ^{13}C -PheBT-K 是一项灵敏的指标。

参考文献

- 1 严惟力,蒋义斌. 肝功能呼气试验药物的临床研究进展. 国外医学消化系统疾病分册, 2003, 23(6): 344-347.
- 2 严惟力,蒋义斌. 氨基比林呼气试验. 国外医学·放射医学核医学分册, 2003, 27(5): 201-203.
- 3 Burke PA, Stack JA, Wagner D, et al. L-[1- ^{13}C] Phenylalanine oxidation as a measure of hepatocyte functional capacity in end-stage liver disease. Am J Surg, 1997, 173(4): 270-274.
- 4 Ishii Y, Suzuki S, Kohno T, et al. Patients with severe liver cirrhosis followed up by L-[1- ^{13}C] phenylalanine breath test. J Gastroenterol, 2003, 38(11): 1086-1090.
- 5 孙大裕,严惟力,林祥通,等. L-[1- ^{13}C]苯丙氨酸呼气试验定量检测肝功能参数研究. 中华消化杂志, 2003, 23(7): 399-402.
- 6 严惟力,孙大裕,林祥通,等. L-[1- ^{13}C]苯丙氨酸呼气试验定量检测肝功能研究. 核技术, 2003, 26(5): 362-366.
- 7 Schoonjans R, Van Vlem B, Van Heddeghem N, et al. The ^{13}C -octanoic acid breath test: validation of a new noninvasive method of measuring gastric emptying in rats. Neurogastroenterol Motil, 2002, 14(3): 287-293.
- 8 Suzuki S, Ishii Y, Asai S, et al. L-[1- ^{13}C]Alanine is a useful substance for the evaluation of liver function. J Surg Res, 2002, 103(1): 13-18.
- 9 Wensing G, Sabra R, Branch RA. Renal and systemic hemodynamics in experimental cirrhosis in rats: relation to hepatic function. Hepatology, 1990, 12(1): 13-19.
- 10 张克君. 肝功能障碍量化指标的评价及意义. 国外医学外科学分册, 2003, 30(1): 4-7.
- 11 Tanaka N, Tanaka K, Nagashima Y, et al. Nitric oxide Increases hepatic arterial blood flow in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury. Gastroenterology, 1999, 117(1): 173-180.
- 12 奚念珠. 药物代谢动力学. 上海: 上海医科大学出版社, 1992.

(收稿日期: 2005-11-28)

本刊协作办刊单位(按字顺笔划为序):

天津市协和医药科技有限公司
天津市第一中心医院
天津市康赛生物技术有限公司
中山大学第二附属医院
北京大学第一医院
北京大学第三医院
四川省泸州医学院附属医院

军事医学科学院放射医学研究所
佛山市第一人民医院
苏州大学附二院
河北医科大学第二医院
南京市临床核医学中心
首都医科大学朝阳医院
复旦大学放射医学研究所
海南省人民医院