低温复合氰中毒对家兔肝肾功能的影响及 4-DMAP 的解毒效果观察

吴丽珍[1,2],雷 艳[2],杜兴华[2,3],蔡 颖[2],董兆君[2] (1. 云南省中西医结合医院功能科,云南 昆明 650224;2. 第三军医大学军事预防医学院毒理学研究所,重庆 400038;3. 云南省中西医结合医院检验科,云南 昆明 650224)

[摘 要] **目的** 探讨低温暴露复合氰化钠中毒对家兔肝肾功能的影响及 4-二甲氨基吡啶(4-DMAP)的解毒效果。**方法** 30 只家兔随机分为 6 组,20 ℃组、2 ℃组、-20 ℃组、2 ℃氰中毒组、-20 ℃氰中毒组、2 ℃氰中毒治疗组,每组 5 只。动物经腹腔注射麻醉后行左侧颈总动脉插管术,按分组分别置于 20 ℃室温、2 ℃和 -20 ℃实验冰柜中。中毒组于置冰柜后 60 min 时腹腔注射氰化钠 2.0 mg/kg;治疗组于置冰柜后 60 min 时腹腔注射氰化钠 2.0 mg/kg,同时肌肉注射 4-DMAP 3.2 mg/kg。各组在置于实验温度后 0、30、60、90、120 min 时间点经颈动脉插管采血并分离血浆,采用生化方法测定肝功能指标,包括门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、L-谷氨酰基转移酶(GGT),以及肾功能指标尿素(BU)、肌酐(CREA)、尿酸(UA)的含量。**结果** 低温暴露和低温复合氰中毒时,血清 AST、ALT、BU、CREA、UA 含量均有明显升高,复合损伤时升高尤为明显,且致伤时间越长,变化越显著。给予 4-DMAP 干预后,AST、ALT、BU、CREA 的含量较未干预组有所下降。**结论** 低温暴露和氰化钠中毒对兔肝肾功能的影响有联合效应,4-DMAP 能部分改善此作用。

[关键词] 低温暴露;氰化钠;肝肾功能

[中图分类号] R318.52;R827.17;R979.3 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2013)02-0157-04

Effect of NaCN intoxication and hypothermal exposure on hepatic and renal function of rabbit and anti-cyanide effect of 4-DMAP

WU Li-zhen, LEI Yan, DU Xing-hua, CAI Ying, DONG Zhao-jun (Institute of Military Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of cold exposure and sodium cyanide intoxication on rabbit hepatic and renal function and anti-cyanide effect of 4-DMAP. **Methods** 30 rabbits were randomly divided into 6 groups, group 20 ℃, 2 ℃, -20 ℃, cyanide poisoning under 2 ℃, -20 ℃ and anti-cyanide with 4-DMAP under 2 ℃, 5 rats in each group. The rabbits accepted left carotid artery intubation after intraperitoneal injection anesthesia, which are arranged in 20 ℃, 2 ℃ and -20 ℃ experimental freezer by groups. The cyanide poisoning group were injected with NaCN at the dose of 2.0 mg/kg after 60 min. The treatment group received intraperitoneal injection of sodium cyanide (2.0 mg/kg) and intramuscular injection of 4-DMAP (3.2 mg/kg) after 60 min. The blood samples were collected at time points of 0, 30, 60, 90, 120 min, respectively. The biochemical methods were used for the determination of liver function index including the content of AST, ALT, ALP, GGT and renal function index of urea(BU), CREA, UA. **Results** The content of AST, ALT, BU, CREA and UA were increased under cold exposure and sodium cyanide intoxication especially combined injury. While the changes of AST, ALT, BU and CREA content were improved after 4-DMAP intervention. **Conclusion** Hypothermal exposure and sodium cyanide intoxication have combined effect on the rabbit liver and renal function. 4-DMAP can improve the function.

Keywords: low-temperature exposure; sodium cyanide; liver and kidney function

氰化物用途广泛,既是化工原料,也是典型的速杀性化学战剂。氰化物进入体内,迅速细胞色素氧化酶中的 Fe^{3+} 结合,使呼吸链的电子传递无法进行,最终导致组织缺氧[1-3]。4-二甲氨基吡啶(4-DMAP)是一种高铁血红蛋白形成剂,是第二代抗氰药物,可解除氰离子对细胞色素氧化酶的抑制作用[4]。肝脏及肾脏是人体的重要器官,氰中毒和低温暴露均可引起肝肾功能的严重损伤。若在低温暴露下遭受氰中毒,肝肾功能可能发生的变化及防护措施均未见相关报道。本实验采用低温暴露复合氰中毒的动物模型,观察低温和氰中毒两种因素对家兔血液中肝肾功能指标的影响及 4-DMAP 对致伤作用的改善效果,初步探讨低温环境下氰中毒时肝脏及肾脏的致伤机制及防护措施。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

普通级日本大耳白兔 30 只,由第三军医大学实验动物中心提供,雌雄不限,体质量(2.0 ± 0.2) kg,按随机数字表法将

DOI:10.11659/jjssx.1672-5042.201302013

[基金项目] 军队"十一五"医学科研基金攻关项目(06G077)

[收稿日期] 2012-12-26 [修回日期] 2013-01-05

其分为 6 组,即 A 组(20 ℃组)、B 组(2 ℃组)、C 组(-20 ℃组)、D 组(2 ℃氰中毒组)、E 组(-20 ℃氰中毒组)、F 组(2 ℃氰中毒治疗组),每组各 5 只。

1.2 试剂和仪器

氰化钠(NaCN)购自美国 Fluka 公司,纯度大于 98%,4-DMAP由本室合成,临用前新鲜配制,其他试剂均为国产分析纯。日立 7020 型全自动生化分析仪为 HITACHI 公司产品,检测试剂盒购自四川迈克生物科技公司。

1.3 实验方法

动物采用戊巴比妥钠 40 mg/kg 腹腔注射麻醉,仰卧位固定于手术台上。采用与我们前期实验相同的方法进行颈总动脉插管[5]。插管成功后,20 ℃组置于普通实验室内,室温控制在 20 ℃;低温组置于冰柜中,温度分别控制在 2 ℃、-20 ℃;中毒组于置冰柜后 60 min 时一次腹腔性注射 NaCN 2.0 mg/kg;治疗组于置冰柜后 60 min 时腹腔注射 NaCN 2.0 mg/kg,同时肌肉注射 4-DMAP 3.2 mg/kg。各组自置于实验温度后开始计时,于 0、30、60、90、120 min 时间点抽取动脉血 5 mL,离心分离血浆(4 ℃,2 000 r/min,离心 10 min),-80 ℃超低温冰箱冻存。

1.4 检测指标

肝功能检测指标包括冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、L-谷氨酰基转移酶(L-glutamyl transferase,GGT),肾功能检测指标包括 BU、肌酐(creatinine,CREA)、尿酸(uric acid,UA)。

1.5 统计学处理

各指标测定值用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 17.0 统计软件进行双因素方差分析,组内、组间比较采用 LSD 检验,$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能指标的变化

2.1.1 AST 的变化 与同时相 A 组比较,B、C、D、E 组的 AST 含量均呈升高趋势($P<0.05$)。在致伤 90 min 后,F 组的 AST 水平显著低于未经干预的 D 组($P<0.05$),但仍高于 A 组的正常水平($P<0.05$)。随着低温暴露强度增强和(或)低温复合氰中毒时间的延长,AST 的变化趋势逐渐增强,且出现显著性变化的时间有所提前,C 组于低温作用 30 min 时出现 AST 增高,B 组于低温作用 60 min 时出现 AST 增高,E 组在 120 min 时 AST 升高尤为显著。各组的 AST 检测结果见表 1。

2.1.2 ALT 的变化 C、E 组与同时相点 A 组比较,ALT 含量呈升高趋势,在 90、120 min 时尤为显著($P<0.05$)。致伤 90 min 后,F 组 ALT 含量显著低于未经干预的 D 组($P<0.05$),与 A 组水平接近。随着致伤时间的延长,B、C、D、E 组 ALT 含量逐渐增高($P<0.05$)。各组的 ALT 检测结果见表 2。

2.1.3 ALP 的变化 A、B、C、D、E、F 组在 0 min 时的 ALP 含量分别为(136.20 ± 7.56)、(165.20 ± 52.22)、(135.00 ± 16.90)、(123.4 ± 5.94)、(178.80 ± 6.26)、(159.00 ± 40.45) U/L,在 120 min 时的 ALP 含量分别为(112.20 ± 12.76)、(254.00 ± 44.13)、(125.80 ± 20.45)、(130.40 ± 13.79)、(177.40 ± 17.64)、(154.40 ± 26.52) U/L。B、C、D、E、F 组的 ALP 含量均明显高于同时相点 A 组($P<0.05$)。B 组的 ALP 含量在 120 min 时明显高于 0 min 时($P<0.05$),其余各组 ALP 含量未随时间出现明显变化。

2.1.4 GGT 的变化 A、B、C、D、E、F 组在 0 min 时的 GGT 含量分别为(8.20 ± 0.84)、(6.00 ± 1.87)、(5.80 ± 1.48)、(6.40 ± 1.95)、(8.40 ± 3.85)、(5.20 ± 3.35) U/L,在 120 min 时的 GGT 含量分别为(6.60 ± 2.07)、(5.80 ± 1.92)、(7.00 ± 1.22)、(4.80 ± 1.30)、(9.00 ± 4.47)、(4.60 ± 2.61) U/L。各组在相同时相点的 GGT 含量无显著差异($P>0.05$),且随着作用时间的延长,各组 GGT 含量也未出现明显变化($P>0.05$)。

2.2 肾功能指标的变化

2.2.1 BU 的变化 B、C、D、E 组的 BU 含量均明显高于同时相的 A 组($P<0.05$),且随着时间的延长呈逐渐升高趋势($P<0.05$)。F 组的 BU 含量显著低于未经干预的 D 组($P<0.05$)。各组的 BU 检测结果见表 3。

2.2.2 CREA 的变化 B、C、D、E 组的 CREA 含量较 A 组相同时相点明显升高($P<0.05$),且随着致伤时间的延长呈逐渐升高趋势,E 组在 120 min 时升高尤为明显。F 组的 CREA 含量显著低于未经干预的 D 组($P<0.05$)。各组的 CREA 检测结果见表 4。

2.2.3 UA 的变化 B、C 组与 A 组同时相点的 UA 含量无显著性差异,D、E 组的 UA 含量在致伤 90、120 min 时显著升高,且明显高于 A 组($P<0.05$)。各组的 UA 检测结果见表 5。

表 1 各组血浆 AST 含量变化($n=5$,U/L,$\bar{x} \pm s$)

组别	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
A 组	16.00 ± 3.67	15.20 ± 5.63	17.00 ± 3.08	15.40 ± 4.88	21.80 ± 12.74
B 组	29.60 ± 8.02	29.40 ± 6.07^{b}	33.20 ± 4.32^{ab}	36.00 ± 6.44^{ab}	43.20 ± 3.56^{ab}
C 组	15.80 ± 3.56	18.60 ± 3.21^{ab}	23.20 ± 4.76^{ab}	27.60 ± 10.85^{ab}	37.20 ± 12.30^{ab}
D 组	21.00 ± 5.70	21.00 ± 5.70^{b}	25.00 ± 6.20^{ab}	28.20 ± 7.98^{ab}	33.60 ± 7.27^{ab}
E 组	24.00 ± 13.29	27.20 ± 15.48^{ab}	35.80 ± 18.01^{ab}	57.60 ± 20.16^{abd}	273.40 ± 84.90^{abd}
F 组	30.60 ± 19.88	29.80 ± 19.32^{b}	29.06 ± 8.92^{b}	31.20 ± 16.89^{bd}	25.00 ± 17.64^{abcd}

a:与同组 0 min 时比较,$P<0.05$;b:与同时相 A 组比较,$P<0.05$;c:与同组 60 min 时比较,$P<0.05$;d:与同时相 D 组比较,$P<0.05$

表 2 各组血浆 ALT 含量变化($n=5$,U/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
A 组	41.60 ± 7.99	41.64 ± 12.14	42.80 ± 9.26	38.00 ± 9.63	37.60 ± 7.23
B 组	28.80 ± 10.62	29.80 ± 8.04	30.00 ± 6.08[a]	34.40 ± 7.20[a]	35.60 ± 5.27[a]
C 组	42.80 ± 15.29	43.80 ± 18.82[b]	46.60 ± 19.77[ab]	48.80 ± 22.98[ab]	53.20 ± 21.63[ab]
D 组	29.00 ± 7.07	29.80 ± 9.09	32.80 ± 7.19[a]	34.20 ± 10.06[a]	36.40 ± 10.64[a]
E 组	44.20 ± 10.69	44.00 ± 6.20[b]	49.20 ± 7.73[ab]	51.80 ± 19.64[abd]	67.00 ± 11.81[abd]
F 组	27.40 ± 5.59	28.80 ± 2.05	31.40 ± 3.88[a]	29.20 ± 0.84[acd]	19.80 ± 1.30[acd]

a:与同组 0 min 时比较,$P<0.05$;b:与同时相 A 组比较,$P<0.05$;c:与同组 60 min 时比较,$P<0.05$;d:与同时相 D 组比较,$P<0.05$

表 3 各组血浆 BU 含量变化($n=5$,U/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
A 组	8.00 ± 1.85	8.10 ± 0.80	7.64 ± 0.78	7.58 ± 0.62	7.48 ± 0.37
B 组	8.80 ± 0.46	8.94 ± 0.43	9.50 ± 1.16[ab]	10.12 ± 1.15[ab]	10.84 ± 1.39[ab]
C 组	7.10 ± 0.52	7.00 ± 0.62	7.86 ± 0.70	9.34 ± 1.50[ab]	10.58 ± 2.06[ab]
D 组	7.78 ± 1.02	8.04 ± 0.95	8.62 ± 0.88[ab]	10.22 ± 1.06[ab]	10.88 ± 1.18[ab]
E 组	6.42 ± 1.36	6.58 ± 1.58	7.68 ± 0.67[a]	9.36 ± 2.25[ab]	11.68 ± 3.24[ab]
F 组	7.30 ± 0.28	7.44 ± 0.38	8.18 ± 0.98[ab]	7.64 ± 0.58[cd]	7.18 ± 0.29[cd]

a:与同组 0 min 时比较,$P<0.05$;b:与同时相 A 组比较,$P<0.05$;c:与同组 60 min 时比较,$P<0.05$;d:与同时相 D 组比较,$P<0.05$

表 4 各组血浆 CREA 含量变化($n=5$,U/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
A 组	46.80 ± 12.13	45.40 ± 15.40	49.40 ± 14.94	52.40 ± 19.35	58.20 ± 19.97
B 组	56.00 ± 12.31	56.40 ± 12.66[b]	57.60 ± 16.16[b]	61.40 ± 18.51[ab]	67.40 ± 22.60[ab]
C 组	62.80 ± 16.48	64.20 ± 14.65[b]	71.20 ± 15.80[ab]	79.60 ± 16.18[ab]	87.20 ± 22.64[ab]
D 组	51.00 ± 9.72	51.80 ± 8.04[b]	56.40 ± 8.91[ab]	62.60 ± 13.76[ab]	68.60 ± 15.81[ab]
E 组	43.20 ± 3.70	46.80 ± 5.45[b]	57.00 ± 5.57[ab]	77.80 ± 12.45[abd]	103.20 ± 20.91[abd]
F 组	32.00 ± 1.87	34.60 ± 1.82[b]	42.60 ± 2.70[ab]	39.00 ± 1.87[cd]	36.60 ± 8.91[cd]

a:与同组 0 min 时比较,$P<0.05$;b:与同时相 A 组比较,$P<0.05$;c:与同组 60 min 时比较,$P<0.05$;d:与同时相 D 组比较,$P<0.05$

表 5 各组血浆 UA 含量变化 $n=5$,U/L,($\bar{x}\pm s$)

组别	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
A 组	9.00 ± 4.85	8.80 ± 3.77	6.60 ± 3.21	5.40 ± 4.61	11.20 ± 7.33
B 组	12.80 ± 3.03	8.00 ± 3.61	7.20 ± 1.64	6.80 ± 2.68[b]	8.00 ± 2.74
C 组	10.40 ± 4.67	8.00 ± 4.42	6.60 ± 4.16	6.00 ± 2.35[b]	9.40 ± 4.77
D 组	7.00 ± 1.58	6.80 ± 3.03	6.60 ± 2.30	17.00 ± 5.79[ab]	21.20 ± 11.32[ab]
E 组	6.20 ± 2.59	6.80 ± 5.76	6.80 ± 3.77	78.00 ± 51.42[ab]	132.00 ± 76.17[ab]
F 组	8.80 ± 2.17	7.00 ± 2.45	6.40 ± 0.89	21.20 ± 10.50[ab]	20.80 ± 10.55[ab]

a:与同组 0 min 时比较,$P<0.05$;b:与同时相 A 组比较,$P<0.05$

3 讨论

寒冷是一种外界环境因素,寒冷应激对细胞代谢及生长过程有着显著的影响,最终可导致细胞损伤,表现为细胞坏死或凋亡[6]。寒冷应激可引起肝细胞、上皮细胞以及某些哺乳动物细胞的凋亡[7-8]。寒冷应激引起的肝脏内皮细胞凋亡中,线粒体形态出现明显的变化,大量线粒体表现为短小型,线粒体膜电位同时显著降低[7]。相关的文献报道,在寒冷造成的脑损伤中,脂质过氧化和胞内 Ca^{2+} 超载可能是加速神经元凋亡的重要因素[9]。细胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS)升高是寒冷应激导致细胞凋亡时出现的重要细胞学现象,同时 ROS 增多也反映出线粒体功能受到损伤。目前的研究发现,低温环境造成细胞损伤的

机制主要分两种:在非冻结性损伤时,低温主要诱导细胞凋亡,因此凋亡细胞普遍存在于整个寒冷应激损伤过程中[8];冻结性损伤则主要造成细胞生物膜的物理和化学损伤,包括膜结构和形态异常、膜生理功能紊乱等,从而导致细胞死亡。

NaCN 中毒时,氰根离子在体内能很快与氧化型细胞色素氧化酶的三价铁结合为氰化高铁细胞色素氧化酶,使之不能还原成还原型细胞色素氧化酶,从而影响介质的代谢,使 Ca^{2+} 浓度明显增高,膜酯的过氧化作用显著增强,最终导致抗氧化防护系统破坏,氧化磷酸化受阻,组织不能利用氧,呈现中毒性缺氧功能改变。组织发生缺氧,细胞将从有氧代谢转为无氧酵解,后者产生 ATP 的能力明显低于前者。由于组织供氧减少,利用氧障碍,导致细胞代谢、功能和形态结构发生异常,从而引起细胞凋亡。

众多的研究结果显示,寒冷应激可导致肝细胞线粒体 H_2O_2 产生增多,出现氧化应激[10]。寒冷暴露时诱发的氧化应激是造成机体组织、细胞损伤的主要因素,并且和细胞凋亡的发生密切相关。而氰中毒亦可对氧化应激水平产生显著影响[1]。机体发生氧化应激时,氧自由基大量产生并堆积,可造成肝肾细胞的细胞膜、线粒体和其他细胞器的损害,受损细胞的细胞内酶释放入血,从而导致某些血清酶的升高。NaCN 中毒时,组织器官缺血缺氧,无氧酵解引起大量酸性产物堆积,细胞内 pH 值降低,细胞钠泵功能下降,钙离子通透性增加,细胞质内钙离子浓度增高,从而造成线粒体水肿,线粒体内酶释放入细胞质,使细胞膜的通透性增加,加速细胞内酶释放入血,故表现出多项血清酶学检测指标的显著升高。

目前,国内外关于低温或者氰中毒的研究报道较多,而关于低温暴露合并氰中毒对机体影响的文献尚不多见。本研究将低温暴露和氰化钠中毒两种致伤因素相结合,通过观察血液中相关酶含量的变化,探讨低温复合氰中毒对肝肾功能的影响。在反应肝脏功能的酶类指标中,ALT 在肝脏中含量最高,且 ALT 仅存在于细胞浆内,肝内酶活性比血清高约 100 倍,只要有 1% 的肝细胞坏死,即可使血清酶活性升高 1 倍,是最敏感的肝功能指标之一,任何肝细胞损伤、包膜通透性增加和细胞坏死都将导致血清中 ALT 的活性升高。AST 主要存在于肝细胞的线粒体及细胞浆内,也可见于心肌、骨骼肌、肾、脑组织中。当肝细胞受损时,血清中 AST 的活性也会有所升高。临床实践证实,ALT、AST 同时升高,常提示肝损伤的存在。BU、CREA、UA 是反映肾脏功能的最敏感的三项指标,也是目前临床上最常使用的衡量肾脏功能的血液生化指标。本研究发现,低温暴露和低温复合氰中毒时,血清 AST、ALT、BU、CREA、UA 含量均有明显升高,尤以复合损伤时升高更为突出,且致伤时间越长,变化越明显。4-DMAP 是一种高铁血红蛋白形成剂,它能使红细胞中的血红蛋白变为高铁血红蛋白(methemoglobin,MHb),后者可与 CN^- 结合形成较稳定的 MHb·CN,从而解除氰化物中毒症状。本研究中,治疗组给予 4-DMAP 干预后,反映肝肾功能的血液指标较复合伤组均有明显改善,说明 4-DMAP 可有效对抗氰化物的毒性作用。

本实验结果提示,低温暴露复合氰化钠中毒时,机体肝肾功能将会遭受严重损伤,表现出肝血清酶含量及肾功能指标不同程度的改变。低温暴露复合氰化物中毒的致伤机制可能为氧化应激反应及中毒性缺氧引起的细胞形态及功能的损伤,两种致伤因素的作用不是简单的相加,而是一种联合作用。本研究中,低温暴露和低温复合氰中毒对 ALP、GGT 的含量的影响不大,可能是因为 ALP、GGT 是主要反应胆汁淤积状况的生化指酶,而上述致伤因素未造成明显的胆汁淤积症状。

[参考文献]

[1] 袁菊芳,叶华虎,李奇慧,等. 4-DMAP 对缺氧红细胞生成高铁血红蛋白的效应特点[J]. 第三军医大学学报, 2003,25 (14):1227 - 1229.

[2] 董兆君. 高原缺氧环境化学毒剂伤的伤情特点[J]. 解放军医学杂志,2008,33(2):123 - 125.

[3] 张晋煜,蔡 颖,唐 禾,等. 缺氧和氰化钠中毒对犬心电信号及血清 AST、ALT 的影响[J]. 局解手术学杂志,2011,20(3):263 - 265.

[4] 叶华虎,袁菊芳,邓继先,等. 缺氧环境下 4-DMAP 形成高铁血红蛋白的药效学特征[J]. 解放军医学杂志,2006,31(11):1090 - 1092.

[5] 吴丽珍,雷 艳,蔡 颖,等. 低温和氰化钠对家兔心肌酶含量的影响[J]. 局解手术学杂志,2012,21(6):610 - 612.

[6] Kroemer G, Petit P, Zamzami N, et al. The biochemistry of programmed cell death[J]. FASEB J, 1995, 9(13): 1277 - 1287.

[7] Kerkweg U, Jacob M, De Groot H, et al. Cold-induced apoptosis of rat liver endothelial cells: contribution of mitochondrial alterations [J]. Transplantation, 2003, 76(3): 501 - 508.

[8] Doeppner TR, Grune T, de Groot H, et al. Cold-induced apoptosis of rat liver endothelial cells: involvement of the proteasome [J]. Transplantation, 2003, 75(12): 1946 - 1953.

[9] Murakami K, Kondo T, Yang G, et al. Cold injury in mice: a model to study mechanisms of brain edema and neuronal apoptosis[J]. Prog Neurobiol, 1999, 57(3): 289 - 299.

[10] Venditti P, Pamplona R, Portero Otin M, et al. Effect of experimental and cold exposure induced hyperthyroidism on H_2O_2 production and susceptibility to oxidative stress of rat liver mitochondria[J]. Arch Biochem Biophys, 2006, 447(1): 11 - 22.

(编辑:周小林)