

# 尼替西农对酪氨酸血症 I 型所致肝损伤的保护作用

孙利平<sup>1</sup>, 常彦祥<sup>2</sup> (1.渭南职业技术学院, 陕西 渭南 714000; 2.西安医学院第一附属医院 胸外肿瘤科, 西安 710038)

**摘要:** **目的** 研究尼替西农对于酪氨酸血症 I 型所致肝损伤的保护作用。**方法** 选取野生型小鼠为健康对照组 (A组, 10只), 将40只Fah<sup>-/-</sup>小鼠随机分为4组 (B~E组), 每组10只。B组给予尼替西农 0.2 mg/(kg·d), 共给药5周, C组给予尼替西农 0.2 mg/(kg·d), 共给药4周, 第5周给予等量生理盐水, D组给予尼替西农 0.2 mg/(kg·d), 共给药1周, 后4周给予等量生理盐水, A组和E仅给予等量生理盐水, 观察分析治疗期间小鼠的健康状态、体重、血清学指标 (ALT、AST和ALP) 以及肝组织病理学变化。**结果** B组小鼠的生物化学指标与肝脏组织学改变与A组无显著差异, C、D组停药后小鼠血清学指标逐渐上升, 病理学显示肝脏有一定的损伤, E组小鼠血清学指标持续上升, 体重下降, 病理学显示肝脏损伤严重。A~E组小鼠肝组织炎症评分分别为 (1.00 ± 0.00) 分、(1.19 ± 0.11) 分、(2.09 ± 0.23) 分、(3.41 ± 0.31) 分和 (3.96 ± 0.23) 分, 其中C组、D组和E组评分显著高于A组, 差异有统计学意义 ( $t$ 值分别为4.241、5.751、6.892,  $P$ 值分别为0.032、0.021、0.006), B组评分与A组相比差异无统计学意义 ( $t = 0.512$ ,  $P = 0.223$ )。A~E组小鼠肝组织坏死评分分别为 (1.00 ± 0.00) 分、(1.07 ± 0.13) 分、(2.45 ± 0.26) 分、(3.37 ± 0.33) 分和 (3.76 ± 0.26) 分, 其中C组、D组和E组评分显著高于A组, 差异有统计学意义 ( $t$ 值分别为4.451、5.669、6.983,  $P$ 值分别为0.030、0.023、0.005), B组评分与A组相比差异无统计学意义 ( $t = 0.471$ ,  $P = 0.269$ )。**结论** 尼替西农对酪氨酸血症 I 型所致肝损伤具有良好的保护作用。

**关键词:** 尼替西农; Fah<sup>-/-</sup>小鼠; 酪氨酸血症 I 型; 肝功能损伤

## Protective effects of nitisinone on liver injury caused by tyrosinemia type I

SUN Li-ping<sup>1</sup>, CHANG Yan-xiang<sup>2</sup> (1. Medical College of Weinan Vocational, Weinan 714000, Shanxi Province, China; 2. Department of Thoracic Oncology; the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the protective effects of nitisinone on liver injury caused by tyrosinemia type I. **Methods** Total of 10 wild type mice were selected as healthy controls (group A) and 40 Fah<sup>-/-</sup> mice were divided into four groups (group B~E), 10 mice in each group. Mice in group B were given nitisinone 0.2 mg/(kg·d) for 5 weeks, mice in group C were given nitisinone 0.2 mg/(kg·d) for the first 4 weeks and equivalent normal saline for the last one week, mice in group D were given nitisinone 0.2 mg/(kg·d) for one week and equivalent normal saline for the last 4 weeks, mice in group A and E were given equivalent normal saline for 5 weeks. The health status, body weight, serology indexes (ALT, AST and ALP) and pathological changes of liver tissue in mice were analyzed. **Results** The serology indicators and liver histologic changes of mice in group B had no significant differences compared with group A. The serology indicators of mice in group C and D increased gradually when the nitisinone were stopped given. The serology indicators of mice in group E increased and body weight decreased, the pathology showed that the liver were damaged severely. The liver inflammation scores of groups A~E were 1.00 ± 0.00, 1.19 ± 0.11, 2.09 ± 0.23, 3.41 ± 0.31 and 3.96 ± 0.23, respectively. The scores of group C, D and E were significantly higher than that of group A, the differences were statistically significant ( $t = 4.241$ ,  $5.751$ ,  $6.892$ ,  $P = 0.032$ ,  $0.021$ ,  $0.006$ ). There was no significant difference of liver inflammation score between group A and B ( $t = 0.512$ ,  $P = 0.223$ ). The liver

necrosis scores of groups A~E were  $1.00 \pm 0.00$ ,  $1.07 \pm 0.13$ ,  $2.45 \pm 0.26$ ,  $3.37 \pm 0.33$  and  $3.76 \pm 0.26$ , respectively. The scores of group C, D and E were significantly higher than that of group A, the differences were statistically significant ( $t = 4.451$ ,  $5.669$ ,  $6.983$ ,  $P = 0.030$ ,  $0.023$ ,  $0.005$ ). There was no significant difference of liver necrosis score between group A and B ( $t = 0.471$ ,  $P = 0.269$ ). **Conclusion** Nitisinone had a good protective effect on liver injury caused by tyrosinemia type I.

**Key words:** Nitisinone; Fah<sup>-/-</sup> mice; Tyrosinemia type I; Liver injury

酪氨酸血症 I 型是一种罕见的遗传病, 该疾病的发病机制是肝肾组织中延胡索酰乙酰乙酸水解酶 (Fah) 活性降低, 从而导致肝功能损伤等一系列临床症状<sup>[1,2]</sup>。尼替西农 (nitisinone, NTBC) 能够抑制酪氨酸降解通路中关键酶 4-HPPD 的活性, 对酪氨酸血症 I 型具有治疗作用, 该药物可降低患者血液中琥珀酰丙酮的水平, 但对该疾病导致的肝损伤并无全面的直接研究<sup>[3]</sup>。本课题针对这一问题, 采用 Fah 基因敲除 (Fah<sup>-/-</sup>) 小鼠为模型, 研究了尼替西农对酪氨酸血症 I 型导致肝损伤的治疗作用, 有助于更详尽地了解该药物的特点及药理特征。

## 1 材料与方法

**1.1 实验材料** 本研究以 40 只 balb/c 品系 Fah<sup>-/-</sup> 小鼠 (SPF 级) 为研究对象, 体重 20~25 g, 年龄 10~11 周, 雌鼠和雄鼠各 20 只, 均繁殖于陕西省疾病控制中心实验动物中心, 另选取 SPF 级野生 balb/c 品系野生型小鼠 10 只作为对照, 购自陕西省疾病控制中心实验动物中心, 由西安医学院第一附属医院动物实验中心饲养。实验动物饲养条件: 25 °C, 55% 湿度, 标准饲料及饮水, 12 小时黑暗/12 小时光照昼夜循环, 实验过程中动物的处置方法符合动物伦理学标准。

**1.2 主要仪器与试剂** 尼替西农 (瑞典 Swedish Orphan International 公司)、中性树脂封片剂 (武汉博士德公司)、伊红及苏木素 (福州迈新生物科技有限公司)、恒温烤箱 (北京医疗设备厂)、石蜡切片机 (德国 Leica 公司)、正置显微镜与显微数码图像系统 (日本 Olympus 公司) 及不锈钢高压锅 (江苏省金坛市实验仪器有限公司)。

## 1.3 实验方法

**1.3.1 实验小鼠的分组及给药方法** 所有小鼠适应性喂养 5 天后, 将 10 只 SPF 级野生 balb/c 品系野生型小鼠记为健康对照组 (A 组), 将 40 只 Fah<sup>-/-</sup> 小鼠随机分为 4 组 (B~E 组), 每组 10 只, B 组小鼠每天给予 NTBC, 持续 5 周, C 组小鼠每天给予 NTBC, 持续 4 周, 后 1 周不予给药, D 组小鼠每天给予 NTBC, 持续 1 周, 后 4 周不予给药; E 组小鼠为空白对照组, 不予给药。

根据文献<sup>[4]</sup>公式: 小鼠剂量 (mg/kg) = 成人剂量 (mg/kg) × 12.3, 其中成人体重以 60 kg 计, 尼替西农的一般人体剂量为  $0.972 \text{ mg}/60 \text{ kg} = 0.0162 \text{ mg/kg}$ , 折合每只小鼠  $0.0162 \times 12.3 = 0.2 \text{ mg/kg}$ 。各实验组通过灌胃的方法给予 0.2 mg/kg 剂量的药物, 上述药物由生理盐水通过滴定法配制, 每天给药 1 次, 实验周期为 5 周, 不给予药物的小鼠用等量生理盐水灌胃。每天对各组小鼠的形态学及生理状态进行密切观察, 每 5 天称量小鼠体重并绘制体重曲线。

**1.3.2 肝功能指标的检测** 在第 5 天、10 天、15 天、20 天、25 天和 30 天对各组小鼠进行眼眶采血, 离心分离获得血清, 检测血清中 ALT、ALP 以及 AST 水平。

**1.3.3 肝脏病理学的检测** 实验结束后处死各组小鼠, 取小鼠肝脏并用生理盐水清洗 3 次, 以浓度为 4% 的多聚甲醛进行固定, 固定结束后 24 小时进行石蜡包埋切片。于 60 °C 条件下, 将切片后的小鼠肝脏样本进行烤片 (时间为 1 小时), 烤片结束后, 依次用常规脱蜡水化和苏木素染色各 10 分钟, 水中返蓝 10 分钟后以 1% 的盐酸酒精溶液进行 8 秒分化处理, 随后水洗 2 分钟, 并用伊红复染 10 分钟, 切片常规脱水后干燥, 并用中性树脂胶封片, 在显微镜中观察肝脏病理切片。

根据 HE 染色结果, 利用半定量法对每组小鼠肝脏炎症及坏死情况进行评价: 无炎症记 1 分; 轻度炎症 (炎症面积 < 30% 全视野面积) 记 2 分; 中度炎症 (炎症面积为 20%~50% 全视野面积) 记 3 分; 重度炎症 (炎症面积 > 50% 全视野面积) 记 4 分。无坏死记 1 分; 轻度坏死 (坏死面积 < 10% 全视野面积) 记 2 分; 中度坏死 (坏死面积为 10%~30% 全视野面积) 记 3 分; 重度坏死 (坏死面积 > 30% 全视野面积) 记 4 分。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 统计软件对本研究数据进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组小鼠形态学和体重比较** A 组为健康对照组, 小鼠均健康存活, 体重逐渐增长, 第 5 周时平均体重为  $(32.12 \pm 3.45) \text{ g}$ ; B 组为持续给药组, 小鼠均存

活，健康状况接近A组，体重也逐渐增长，第5周时平均体重为 $(33.46 \pm 3.56)$  g，与A组相比差异无统计学意义 $(t = 1.203, P = 0.216)$ ；C组为给药4周组，小鼠均存活，前4周体重逐渐上升，停药后体重逐渐下降，第5周时平均体重为 $(19.89 \pm 1.09)$  g，显著低于A组，差异有统计学意义 $(t = 4.902, P = 0.011)$ ；D组为给药1周组，其中有1只死亡，其前1周体重显著上升，停药后体重明显持续下降，第5周时平均体重为 $(17.51 \pm 1.12)$  g，显著低于A组，差异有统计学意义 $(t = 5.542, P = 0.008)$ ；E组为不予给药组，小鼠有3只死亡，体重持续下降，第5周时平均体重为 $(15.21 \pm 0.93)$  g，仅为A组的62%，差异有统计学意义 $(t = 7.223, P = 0.0007)$ 。各组小鼠体重变化曲线见图1。

2.2 各组小鼠血清学指标的比较 A组小鼠ALT、AST和ALP水平均在正常范围内；B组小鼠各项指标在给药后5天内恢复正常且后期无显著波动；C组小鼠各项指标在给药后5天内恢复正常，停药后各项指标逐渐上升，第5周时各项指标与A组相比，差异均有统计学意义 $(t$ 值分别为3.180、3.819、3.540， $P$ 值分别为0.027、0.021、0.024)；D组小鼠各项指标在给药后5天内恢复正常，停药后各项指标逐渐上升，第5周时各项指标与A组相比，差异均有统计

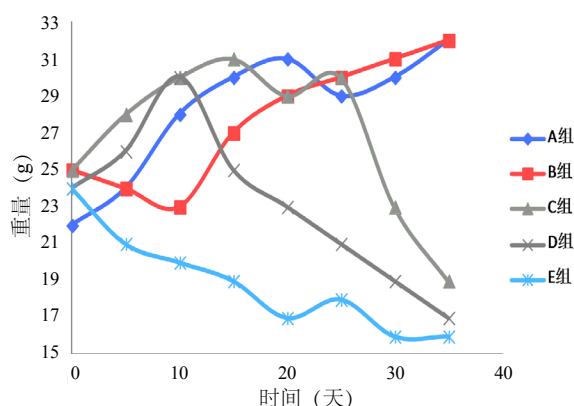


图1 各组小鼠体重变化曲线图

学意义 $(t$ 值分别为7.380、6.929、6.517， $P$ 值分别为0.0003、0.0006、0.0009)；E组小鼠各项指标均逐渐上升，第5周时各项指标与A组相比，差异均有统计学意义 $(t$ 值分别为9.114、8.241、6.517， $P$ 值分别为0.001、0.001、0.001)，见表1、图2。

2.3 肝组织病理学观察 A组与B组小鼠肝组织结构完整，细胞排列紧密有序，细胞形态较饱满，胞浆充盈，肝小叶轮廓清晰。E组小鼠肝脏正常组织结构消失，肝细胞体积增大，界限不清晰，排列紊乱且呈现点状坏死及片状坏死，中性粒细胞和淋巴细胞等炎性细胞逐步浸润，胞质中存在大量气球样变性及脂肪空泡，肝细胞大量凋亡坏死并伴有严重的炎性变化。C组与D组病理学观察与E组类似，但胞质内均未观察到大量脂肪空泡和气球样变性，肝细胞未大量坏死或伴有严重的炎性病症及细胞凋亡，其中C组病理严重程度小于D组，D组病理严重程度小于E组，见图3。

2.4 各组小鼠肝组织炎症评分及肝组织坏死评分 A~E组小鼠肝组织炎症评分分别为 $(1.00 \pm 0.00)$ 分、 $(1.19 \pm 0.11)$ 分、 $(2.09 \pm 0.23)$ 分、 $(3.41 \pm 0.31)$ 分和 $(3.96 \pm 0.23)$ 分，其中C组、D组和E组评分显著高于A组，差异有统计学意义 $(t$ 值分别为4.241、5.751、6.892， $P$ 值分别为0.032、0.021、0.006)，B组评分与A组相比差异无统计学意义 $(t = 0.512, P = 0.223)$ 。A~E组小鼠肝组织坏死评分分别为 $(1.00 \pm 0.00)$ 分、 $(1.07 \pm 0.13)$ 分、 $(2.45 \pm 0.26)$ 分、 $(3.37 \pm 0.33)$ 分和 $(3.76 \pm 0.26)$ 分，其中C组、D组和E组评分显著高于A组，差异有统计学意义 $(t$ 值分别为4.451、5.669、6.983， $P$ 值分别为0.030、0.023、0.005)，B组评分与A组相比差异无统计学意义 $(t = 0.471, P = 0.269)$ 。

### 3 讨论

酪氨酸血症I型是一种极为罕见的常染色体隐性遗传病，也是一种因延胡索酰乙酰乙酸水解

表1 第5周时各组小鼠的血清学指标 $(\bar{x} \pm s, U/L)$

组别	例数	AST	ALT	ASP
A组	10	$215.17 \pm 20.67$	$234.56 \pm 20.98$	$231.45 \pm 20.13$
B组	10	$217.25 \pm 20.78$	$225.51 \pm 20.74$	$235.61 \pm 20.25$
C组	10	$977.14 \pm 98.26$	$1251.34 \pm 80.51$	$1153.45 \pm 81.31$
D组	10	$1017.45 \pm 110.34$	$1145.67 \pm 74.21$	$1211.34 \pm 84.12$
E组	10	$2314.56 \pm 220.24$	$2278.52 \pm 228.71$	$2278.52 \pm 228.71$

注：与A组各指标（AST、ALT、ASP）相比，B组 $t$ 值分别为1.231、1.092、1.012， $P$ 值分别为0.352、0.398、0.402；C组 $t$ 值分别为3.180、3.819、3.540， $P$ 值分别为0.027、0.021、0.024；D组 $t$ 值分别为7.380、6.929、6.517， $P$ 值分别为0.0003、0.0006、0.0009；E组 $t$ 值分别为7.380、6.929、6.517， $P$ 值分别为0.0003、0.0006、0.0009。

酶(Fah)缺乏或活性降低引起的酪氨酸代谢异常<sup>[5,6]</sup>。在患者体内,延胡索酰乙酰乙酸逐渐积累,酪氨酸等代谢物逐渐增高,造成延胡索酰乙酰乙酸及马来酰乙酰乙酸等中间代谢产物的不断积累,从而刺激产生琥珀酰丙酮(SA),该物质会导致严重的肝功能损伤及肾小管缺陷<sup>[7,8]</sup>。目前,临床上常用检测琥珀酰丙酮的含量来诊断酪氨酸血症I型。与此同时,根据酪氨酸血症I

型的发病年龄,临床上可将该疾病分为急性型(发病年龄<6个月)、亚急性型(发病年龄6个月~2岁)和慢性型(发病年龄>2岁)<sup>[9,10]</sup>。酪氨酸血症I型是一种能够治愈的遗传代谢疾病,目前主要的治疗方法是早期肝脏移植;患者在饮食上应注意控制天然蛋白质的摄入量,采用不含酪氨酸和苯丙氨酸的营养粉饮食;在药物治疗方面目前只有尼替西农可作为主要的药物用来治

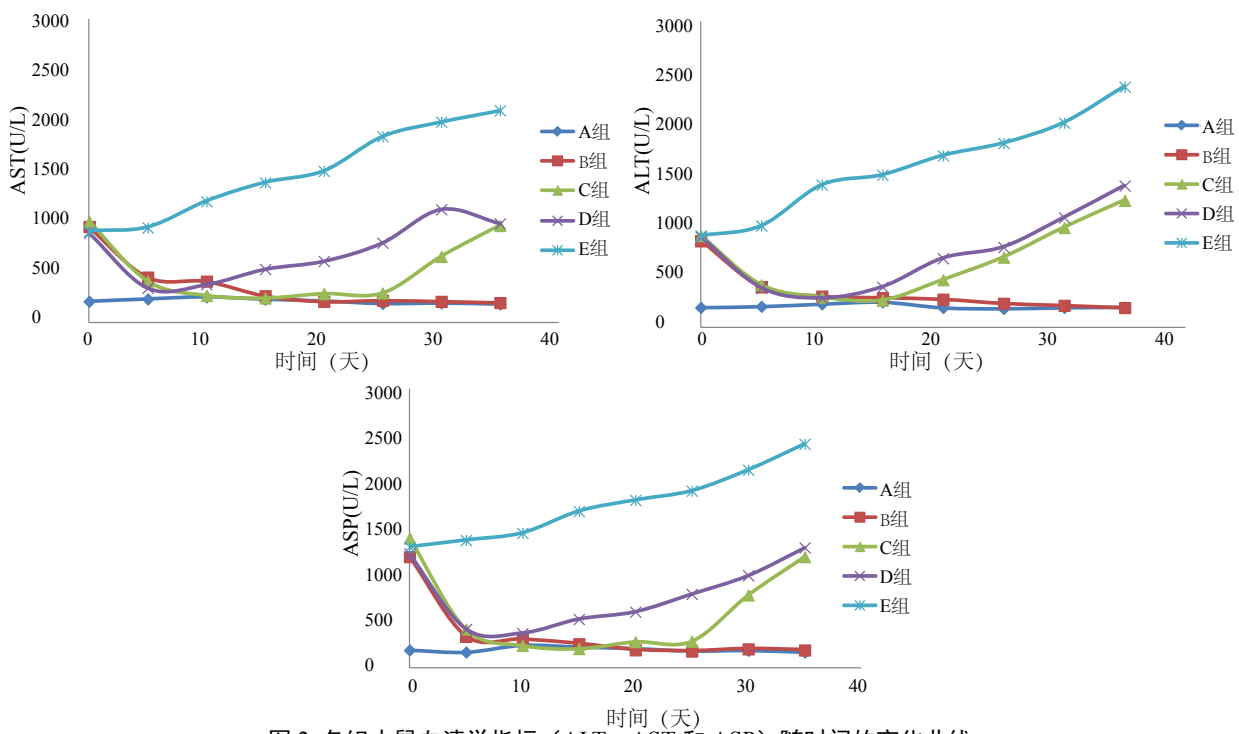


图2 各组小鼠血清学指标(ALT、AST和ASP)随时间的变化曲线

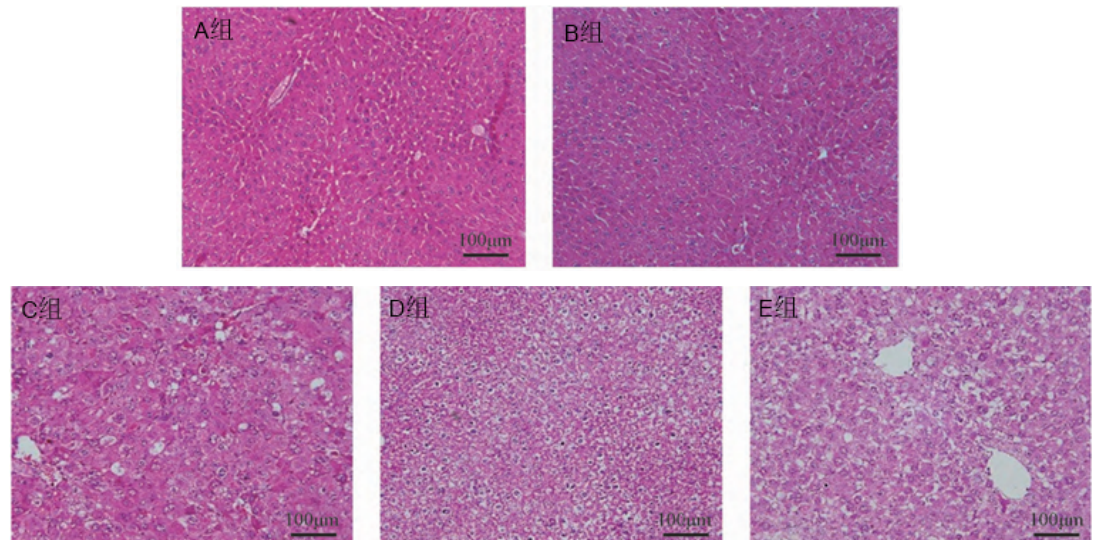


图3 各组小鼠肝脏病理学切片(HE染色)

注: A组为野生型小鼠(健康对照组), B~E组为Fah<sup>-/-</sup>小鼠, 其中B组为给药5周组, C组为给药4周组, D组为给药1周组, E组为不予给药组, A组与B组小鼠肝组织结构完整, C组与D组小鼠细胞质内均未观察到大量脂肪空泡和气球样变性, E组小鼠肝脏正常组织结构消失



疗该疾病<sup>[11,12]</sup>。

尼替西农的化学名为2-(2-硝基-4-三氟甲基)-1,3-环己二酮,该药物是一种4-对羟基苯丙酮酸双氧化酶(4-HPPD)抑制剂,能够有效抑制患者体内酪氨酸转变成4-羟苯丙酮酸,从而使下游代谢产物如延胡索酰乙酰乙酸和该化合物的旁路代谢产物琥珀酰丙酮的生成量减少,最终起到治疗作用<sup>[13,14]</sup>。该药物自上市以来,根据目前报道的情况显示,对酪氨酸血症I型患者的症状具有显著的改善作用<sup>[15]</sup>。NTBC治疗后1个月,患者体内的琥珀酰丙酮含量可降至正常水平;使用3个月后,甲胎蛋白降至正常,也有部分患者体内甲胎蛋白含量虽然明显降低,但未到正常水平<sup>[16,17]</sup>。总的来说,NTBC是替代之前肝肾移植治疗该疾病最直接有效的方法。

Fah<sup>-/-</sup>小鼠通过敲除Fah基因模拟酪氨酸血症I型肝损伤症状,其体内酪氨酸代谢受阻,从而导致毒性物质聚集于肝脏从而引发肝功能损伤<sup>[18]</sup>。AST及ALT主要存在于肝细胞膜中,可准确表现出肝细胞膜通透性的变化情况,随着疾病所致肝细胞的凋亡,肝组织受损,肝脏细胞膜破裂,ALT及AST释放至血液中,最终造成血清中ALT和AST水平升高。总的来说,血清ALT和AST水平与患者的肝损伤程度呈正相关<sup>[19,20]</sup>。此外,肝组织的病理学及形态学特征变化具有一定的阶段性和规律性,能够反映出不同给药方法下肝细胞的损伤情况。在本研究中,持续给予尼替西农药物治疗的Fah<sup>-/-</sup>小鼠健康程度较好,各项指标与健康小鼠接近;未给予尼替西农的Fah<sup>-/-</sup>小鼠肝脏损伤极为严重;给药一段时间后停止给药,小鼠健康状况显著下降,但肝功能损伤程度显著低于不予给药的小鼠。这说明尼替西农能够有效缓解酪氨酸血症I型导致的肝脏损伤,具有良好的治疗效果。

尼替西农作为一种罕见病药物,尽管其能够显著改善患者肝脏损伤这一症状,但其对肝功能损伤治疗的直接研究仍处于空白,动物实验方面的研究数据也十分匮乏,极大地限制了对该药物的认识。本研究通过Fah<sup>-/-</sup>小鼠模型系统地研究了尼替西农对肝功能损伤的治疗作用,有助于更详尽地了解该药物的特点及药理特征。

#### 参考文献

[1] Nasrallah F, Hammami MB, Ben Rhouma H, et al. Clinical and

- biochemical profile of tyrosinemia type 1 in tunisia[J]. Clin Lab,2015,61(5-6):487-492.
- [2] 李景仪, 吴元明, 杨颖, 等. 一例酪氨酸血症患儿的临床特征及相关致病基因分析[J]. 现代生物医学进展,2016,16(5):816-819.
- [3] Maiorana A, Malamisura M, Emma F, et al. Early effect of NTBC on renal tubular dysfunction in hereditary tyrosinemia type 1[J]. Mol Genet Metab,2014,113(3):188-193.
- [4] 孙敬方. 动物实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2001:198-201.
- [5] McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening[J]. Arch Dis Child,2015,100(8):738-741.
- [6] Naugler WE, Tarlow BD, Fedorov LM, et al. Fibroblast growth factor signaling controls liver size in mice with humanized livers[J]. Gastroenterology,2015,149(3):728-740.
- [7] Wangenstein KJ, Zhang S, Greenbaum LE, et al. A genetic screen reveals Foxa3 and TNFR1 as key regulators of liver repopulation[J]. Genes Dev,2015,29(9):904-909.
- [8] Sandhu IS, Maksim NJ, Amouzougan EA, et al. Sustained NRF2 activation in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and in hereditary tyrosinemia type 1 (HT1)[J]. Biochem Soc Trans,2015,43(4):650-656.
- [9] Ketelboeter LM, Potharla VY, Bardy SL. NTBC treatment of the pyromelanogenic Pseudomonas aeruginosa clinical isolate PA1111 inhibits pigment production and increases sensitivity to oxidative stress[J]. Curr Microbiol,2014,69(3):343-348.
- [10] Kassel R, Sprietsma L, Rudnick DA. Pregnancy in an NTBC-treated patient with hereditary tyrosinemia type 1 [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2015,60(1):e5-7.
- [11] Raimann E, Cornejo V, Arias C, et al. Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC)[J]. Rev Med Chil,2012,140(2):169-175.
- [12] Schauwvlieghe PP, Jaeken J, Kestelyn P, et al. Confocal microscopy of corneal crystals in a patient with hereditary tyrosinemia type I, treated with NTBC [J]. Cornea,2013,32(1):91-94.
- [13] Qi Z, Wang X, Wei H, et al. Infiltrating neutrophils aggravate metabolic liver failure in fah-deficient mice[J]. Liver Int,2015,35(3):774-785.
- [14] 杨宏, 刘俐, 张媛, 等. 先天性酪氨酸血症1例报告[J]. 中国中西医结合儿科学,2013,5(4):381-382.
- [15] Pérez-Carro R, Sánchez-Alcudia R, Pérez B, et al. Functional analysis and in vitro correction of splicing FAH mutations causing tyrosinemia type I [J]. Clin Genet,2014,86(2):167-171.
- [16] Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, et al. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan[J]. PediatrInt,2015,57(1):37-40.
- [17] Shah I. Tyrosinemia: a report of three cases from India[J]. Indian J Gastroenterol,2013,32(2):123-126.
- [18] 彭雨婷, 武昕, 孔祥平, 等. Fah<sup>-/-</sup>小鼠对NTBC的药物依赖性观察[J]. 中国比较医学杂志,2014,24(11):1-5.
- [19] 许新, 纪莉莎, 陈丽丽, 等. 药物性肝功能损伤的临床特征及影响因素分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(1):49-52.
- [20] 王建军, 赵平, 靳雪源, 等. 诱导性多能干细胞治疗小鼠肝损伤的初步研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(2):39-43.

收稿日期: 2017-03-23

孙利平, 常彦祥. 尼替西农对酪氨酸血症I型所致肝损伤的保护作用[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(3):45-49.