

DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2014.05.013

## 内分泌干扰物对鲤鱼器官细胞膜 脂肪酸组分的影响

张 翔<sup>1</sup> 荆博宇<sup>1</sup> 袁小英<sup>2\*</sup> 郭栋生<sup>1</sup>

(1. 山西大学环境与资源学院, 太原, 030006; 2. 山西大学化学化工学院, 太原, 030006)

**摘 要** 选择雌二醇、双酚 A 和邻苯二甲酸二丁酯等 3 种内分泌干扰物以及睾酮对鲤鱼染毒, 研究了不同处理对鲤鱼肝脏、性腺和脑细胞膜中脂肪酸组成和含量的影响以及腺苷酸环化酶活性的变化. 结果表明, 内分泌干扰物暴露可使不同组织器官细胞膜中饱和脂肪酸含量升高, 不饱和脂肪酸含量降低, 不饱和脂肪酸中双键的数目减少; 其结果可能会对组织器官细胞膜的结构、功能产生一定的影响. 在肝脏和性腺中, 睾酮暴露和雌二醇暴露对细胞膜饱和脂肪酸含量方面表现为效应相一致; 只在不饱和脂肪酸花生四烯酸 (AA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 含量方面表现为效应相拮抗. 酶活性测定结果表明, 影响细胞内脂肪酸代谢进而影响细胞膜结构和功能的机理可能与细胞膜腺苷酸环化酶活性发生改变相关.

**关键词** 内分泌干扰物, 细胞膜, 脂肪酸, 腺苷酸环化酶.

## The impact of endocrine disruptors on membrane fatty acid composition of carp organs

ZHANG Xiang<sup>1</sup> JING Boyu<sup>1</sup> YUAN Xiaoying<sup>2\*</sup> GUO Dongsheng<sup>1</sup>

(1. College of Environment and Resources, Shanxi University, Taiyuan, 030006, China;

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan, 030006, China)

**Abstract:** Three kinds of endocrine disruptors estradiol, bisphenol A, dibutyl phthalate and testosterone were exposed at carp, and the effect of them on the content and composition of fatty acid in cell membrane and adenylate cyclase activity in cell of carp hepatopancreas, gonads and brain had been studied. The result showed that to three organs of carp, the exposure of endocrine disruptors can make the contents of saturated fatty acid increased; unsaturated fatty acid decreased in cell membranes, and make the number of double bonds lowered in unsaturated fatty acid. As a result, the structure and function of cell membranes in organs were possibly affected. In hepatopancreas and gonads, the effect of testosterone exposure was consistent with the effect of estradiol exposure in saturated fatty acid content, but is antagonistic with it in the content of unsaturated fatty acid arachidonic acid and docosahexaenoic acid. The result of enzyme activity assay showed that the mechanism of fatty acid metabolism change for exposure, thereby affecting the structure and function of cell membrane, may be related to the activity altered of adenylate cyclase in cell membrane.

**Keywords:** endocrine disruptors, cell membrane, fatty acids, adenylate cyclase.

目前对内分泌干扰物 (EDs) 的研究主要集中在 EDs 在生物体内的迁移转化、对生物体的影响以及与疾病的关系等方面<sup>[1]</sup>. 有关 EDs 对生物体影响作用机理的研究则主要集中在 EDs 对人体内酶活性以及部分基因表达的影响<sup>[2]</sup>. Cinci 等的研究表明, 雌激素或睾酮处理对去势大鼠血清脂肪酸的组成

2013 年 8 月 20 日收稿.

\* 通讯联系人, E-mail: yuanxy@sxu.edu.cn

具有明显的影响<sup>[3-4]</sup>,但鲜有EDs对生物体内细胞结构物质的组成影响及其机理的报道。

本文通过研究鲤鱼在雌二醇(E2)、双酚A(BPA)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)3种具有典型雌激素效应的EDs和雄激素睾酮(T)的暴露下,肝胰脏(代谢活跃组织)、性腺(生殖组织)和脑(神经组织)细胞膜中脂肪酸组成、含量和相关酶活的变化,以及雌、雄激素平衡间可能具有的拮抗作用,说明EDs对细胞膜结构可能产生的影响,为进一步阐明EDs对生物体产生毒性的作用机制提供参考。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

Z36HK 高速冷冻离心机(Hermle);DSQ 单四极杆气质联用仪(Thermo,配DB-5MS 30 m×0.25 mm×0.25 μm 石英毛细管色谱柱),Multiskan FC 酶标仪(Thermo)。

甲醇、正己烷(Fisher Scientific,色谱纯);其他试剂为分析纯;腺苷酸环化酶ELISA试剂盒。

### 1.2 实验步骤

选取30条长约6—8 cm,体重约10—12 g的健康鲤鱼作为实验用鱼,随机分为6组,每组5条。

鱼缸盛水6 L,为自来水晾晒1 d后使用,每隔72 h投放饲料,室温条件下连续曝气培养。鱼驯化培养15 d,染毒30 d,染毒方式为水中暴露,每48 h换水1次。按文献[5-7]确定染毒剂量。

#### 1.2.1 鱼的饲养及处理

设1个空白对照组,5个内分泌干扰物的染毒处理组,染毒浓度分别为:雌二醇0.5 μg·L<sup>-1</sup>;睾酮10 μg·L<sup>-1</sup>;雌二醇+睾酮:0.5+10 μg·L<sup>-1</sup>;BPA:1 mg·L<sup>-1</sup>;DBP:1 mg·L<sup>-1</sup>。

#### 1.2.2 细胞膜脂肪酸测定样品前处理

分取鲤鱼肝胰脏、性腺、脑于组织匀浆器中,加入生理盐水在冰浴中匀浆使细胞破碎,4℃环境下1500 r·min<sup>-1</sup>离心15 min,保留沉淀<sup>[8]</sup>;沉淀镜检确定为膜性结构物。

向上述样品中加入0.5 mol·L<sup>-1</sup> KOH-甲醇溶液,氮气保护下75℃水浴40 min。冷却后加入14%三氟化硼-甲醇溶液,继续在氮气保护下75℃水浴10 min。冷却后加正己烷和饱和氯化钠溶液,涡旋振荡混匀,在4℃环境下3500 r·min<sup>-1</sup>离心,取上清液供GC-MS分析用<sup>[9-10]</sup>。

#### 1.2.3 GC-MS 分析方法

色谱条件:进样口温度270℃;传输线温度290℃;载气为高纯氮气,恒流模式,流速为1 mL·min<sup>-1</sup>;不分流进样,进样量1 μL;程序升温为初始温度60℃保持2 min,以20℃·min<sup>-1</sup>升温至230℃,保持1 min,以5℃·min<sup>-1</sup>升温至280℃保持15 min。

质谱条件:离子源为EI源;离子源温度230℃;离化电压70 eV;发射电压100 μA;扫描方式为全扫描,选择质量范围为50—650 amu;扫描周期5次·s<sup>-1</sup>;5 min时开始收集数据<sup>[10]</sup>。

#### 1.2.4 细胞膜腺苷酸环化酶(AC 酶)活性测定

取鲤鱼器官于组织匀浆器中,加入生理盐水在冰浴中匀浆,在4℃环境下2500 r·min<sup>-1</sup>离心20 min,收集上清液严格按照ELISA试剂盒说明书进行酶活测定。在酶标仪450 nm 波长依序测量各孔的吸光度。

#### 1.2.5 实验数据处理

对照和各实验组分别取5个样本,采用SPSS13.0 软件进行方差分析,对照和不同处理间的多重比较采用LSD法检验,显著性概率为(P<0.05)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 正常鲤鱼器官细胞膜脂肪酸组分含量分析

对鲤鱼各器官细胞膜脂肪酸的定性、定量结果表明,对照组鲤鱼中共检出脂肪酸32种,其中饱和脂肪酸18种,不饱和脂肪酸14种,鲤鱼肝胰脏、性腺和脑细胞膜的脂肪酸组分基本相同;主要脂肪酸组分有6种,见表1,它们占细胞膜总脂肪酸含量的85%以上,因此确定为本实验的主要研究对象。

2.2 EDs 暴露下鲤鱼器官细胞膜脂肪酸组分的变化

由于各种脂肪酸的峰面积校正因子差距较小,细胞膜脂肪酸的总量基本相同,所以采用不做校正的峰面积归一化法计算细胞膜中各脂肪酸组分的相对含量.通过相对含量计算不饱和脂肪酸/总脂肪酸(UFA/TFA)的比值以及不饱和指数(IUFA).鲤鱼各器官细胞膜脂肪酸的定性、定量结果见表 1.

表 1 各组鲤鱼细胞膜的主要脂肪酸含量  
Table 1 The content of main fatty acids in cell membrane of carp organs

| 类型      | 组分                           | 组织  | 相对含量/%        |               |               |               |               |                |
|---------|------------------------------|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
|         |                              |     | 对照            | E2            | T             | E2+T          | BPA           | DBP            |
| 饱和脂肪酸   | 十六酸                          | 肝胰脏 | 21.68±1.85a   | 33.97±3.89b   | 20.91±2.64a   | 29.18±3.47b   | 29.64±2.54b   | 29.13±3.42b    |
|         |                              | 性腺  | 19.04±0.73a   | 27.55±1.96b   | 33.44±4.23b   | 30.52±6.34b   | 31.26±3.94b   | 21.25±4.67a    |
|         |                              | 脑   | 23.61±2.51a   | 25.12±3.65a   | 24.22±3.41a   | 23.72±3.42a   | 25.42±2.70a   | 24.07±1.72a    |
|         | 十八酸                          | 肝胰脏 | 8.01±1.78a    | 14.49±3.17b   | 13.44±3.04b   | 18.93±3.57b   | 16.63±2.84b   | 12.66±2.14b    |
|         |                              | 性腺  | 6.38±1.64a    | 16.38±2.02b   | 20.88±3.42bc  | 20.58±6.34bc  | 23.00±2.27c   | 11.85±5.85a    |
|         |                              | 脑   | 17.74±0.48a   | 17.18±0.76a   | 19.38±1.96a   | 18.41±0.72a   | 17.61±1.50a   | 18.66±1.55a    |
| 不饱和脂肪酸  | 9,12-十八碳二烯酸                  | 肝胰脏 | 19.47±2.64a   | 9.29±1.32b    | 3.81±0.81c    | 4.97±0.96c    | 6.54±1.71bc   | 10.21±3.22b    |
|         |                              | 性腺  | 30.39±4.50a   | 16.80±2.60b   | 3.85±0.86d    | 3.75±0.96d    | 6.33±2.08cd   | 21.03±12.09a   |
|         |                              | 脑   | 2.50±1.29a    | 2.78±0.36a    | 2.70±1.04a    | 1.43±0.82a    | 2.22±1.12a    | 2.65±0.73a     |
|         | 9-十八烯酸                       | 肝胰脏 | 17.53±2.29a   | 13.72±4.48a   | 5.69±0.93c    | 8.42±1.92cd   | 8.15±1.06d    | 11.43±3.09b    |
|         |                              | 性腺  | 20.12±3.85a   | 13.61±4.29b   | 5.86±1.22c    | 4.58±2.28c    | 8.67±1.44d    | 15.73±6.53a    |
|         |                              | 脑   | 23.38±1.35a   | 22.40±1.44a   | 23.37±1.62a   | 22.69±1.48a   | 21.81±0.65b   | 23.11±1.46a    |
|         | 5, 8, 11, 14-二十碳四烯酸(AA)      | 肝胰脏 | 7.03±0.61a    | 5.56±0.82b    | 6.74±1.05ab   | 9.72±1.10c    | 8.78±2.97ac   | 8.75±0.90c     |
|         |                              | 性腺  | 4.39±0.51a    | 2.36±0.87b    | 5.61±0.94a    | 9.01±3.21c    | 6.44±2.50a    | 1.00±0.18d     |
|         |                              | 脑   | 6.14±0.91a    | 5.93±1.28a    | 5.56±1.27a    | 6.48±1.26a    | 6.04±0.74a    | 4.74±0.52b     |
|         | 4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸(DHA) | 肝胰脏 | 10.98±2.95a   | 6.87±2.15d    | 10.55±2.43ab  | 15.03±2.63ac  | 13.62±4.01a   | 13.09±5.13a    |
|         |                              | 性腺  | 2.45±0.72a    | 2.99±2.59a    | 4.29±1.06b    | 10.92±3.67c   | 8.24±3.78bc   | 7.40±4.78a     |
|         |                              | 脑   | 10.98±1.55a   | 10.61±1.54a   | 10.39±1.93a   | 11.33±1.29a   | 11.49±1.06a   | 10.70±2.19a    |
| UFA/TFA |                              | 肝胰脏 | 64.27±4.26a   | 43.67±5.03c   | 29.59±5.22d   | 44.32±2.78c   | 44.56±1.72c   | 51.28±2.54b    |
|         |                              | 性腺  | 67.26±2.73a   | 46.93±4.39b   | 24.92±5.92d   | 34.72±8.35cd  | 37.72±4.75c   | 59.61±11.88a   |
|         |                              | 脑   | 53.63±1.74a   | 52.48±3.28a   | 49.41±3.49a   | 52.85±2.89a   | 51.61±2.30a   | 52.22±2.12a    |
| IUFA    |                              | 肝胰脏 | 172.27±15.51a | 113.92±13.07b | 111.51±12.56b | 160.78±19.87a | 156.02±14.92a | 161.59± 22.81a |
|         |                              | 性腺  | 133.11±9.11a  | 96.25±14.11b  | 73.30±10.28c  | 128.77±36.10a | 113.42±16.33b | 139.10±28.29a  |
|         |                              | 脑   | 133.90±10.86a | 130.61±14.69a | 121.57±12.36a | 134.80±13.50a | 134.02±7.93a  | 127.02±13.32a  |

注:不同小写字母表示同一组织不同处理组间显著性差异(P<0.05),下同;IUFA(不饱和指数)=Σ各不饱和脂肪酸含量×双键数.

2.2.1 EDs 对细胞膜中饱和脂肪酸含量的影响

十六酸在鲤鱼各器官细胞膜中的含量较高,占 20%左右;十八酸是在鲤鱼各器官细胞膜中的含量仅次于十六酸的饱和脂肪酸.由表 1 结果可知:

(1)除脑组织外的器官中,E2 和 BPA 染毒都可以使鲤鱼细胞膜中十六酸和十八酸的含量显著升高.

(2)DBP 只能够使鲤鱼肝胰脏细胞膜中十六酸和十八酸的含量显著升高,这可能与不同 EDs 需要不同的效应浓度以及靶器官不相同有关.

(3)T 单独或 E2+T 混合暴露多数情况下表现与 E2 相同的效应,表明 E2 和 T 之间在影响细胞膜饱和脂肪酸含量方面不具有拮抗作用.

十六酸和十八酸含量的升高对细胞膜的结构和功能都可能会产生较大的影响.大量研究表明<sup>[11-13]</sup>,十六酸或十八酸含量的升高可以增加细胞膜的凝胶态并降低液晶态,使细胞膜的微黏度升高,流动性降低,从而影响细胞膜的功能<sup>[14]</sup>.

2.2.2 EDs 对细胞膜中不饱和脂肪酸含量的影响

EDs 染毒对鱼体内 4 种主量不饱和脂肪酸的含量都会产生影响.由表 1 可知,总的趋势为:

(1)E<sub>2</sub> 染毒主要表现为 4 种不饱和脂肪酸在脑中含量变化都不显著;在肝胰脏中只有 9-十八烯酸含量变化不明显,其余 3 种的含量都有显著降低;性腺中,只有 DHA 含量变化不明显,其余 3 种的含量

都显著降低.

(2)除脑组织外的器官中,BPA 染毒主要表现为 9,12-十八碳二烯酸和 9-十八烯酸含量显著降低,对 AA 和 DHA 的含量影响不显著.

(3)DBP 染毒主要表现为使肝胰脏中 9,12-十八碳二烯酸和 9-十八烯酸含量显著降低,AA 的含量升高;使性腺和脑中的 AA 含量降低,而对 3 种器官中 DHA 的含量影响并不显著.

(4) T 对 E2 的影响,表现为在肝胰脏和性腺中 T 使 E2 的作用增强(9-十八烯酸、9,12-十八碳二烯酸含量减少)和使 E2 的作用减弱( AA、DHA 含量增加)的情况同时存在.

4 种不饱和脂肪酸不仅会影响细胞膜的流动性;而且在增强抗氧化酶的活性、保护细胞膜、发挥第二信使方面具有重要作用,从而与生物体的免疫、发育等过程密切相关<sup>[15]</sup>.比较肝胰脏和性腺,EDs 对脑细胞膜中饱和与不饱和脂肪酸含量的影响都较小.

2.2.3 EDs 暴露对饱和与不饱和脂肪酸比例的影响

正常鲤鱼肝胰脏、性腺和脑细胞膜中不饱和脂肪酸的含量高,UFA/TFA 都大于 50%,IUFA 都大于 130%.由表 1 结果可见:

(1)E2 和 T 能使肝胰脏和性腺细胞膜的 UFA/TFA 和 IUFA 显著降低.

(2)E2+T 混合暴露下,肝胰脏和性腺细胞膜的 UFA/TFA 也都显著降低;而 IUFA 没有明显的变化;反映出 T 对 E2 在肝胰脏和性腺细胞膜中使多不饱和脂肪酸含量降低具有拮抗作用.但 T 使细胞膜饱和脂肪酸含量增加的作用与 E2 基本相同,反映雌、雄激素的平衡及其相互作用可能涉及多方面的更为复杂的化学过程.

(3)BPA 也能使肝胰脏和性腺细胞膜的 UFA/TFA 显著降低,但只能使性腺细胞膜的 IUFA 显著降低.这与 BPA 可以使鲤鱼性腺细胞膜中 DHA 的含量升高相关.

(4)DBP 只能使肝胰脏细胞膜的 UFA/TFA 显著降低,且效果最弱.

生物膜脂的流动性是生物膜的重要特征之一,许多疾病的发生都与膜流动性的改变有关,是反映细胞早期损伤的分析指标<sup>[13]</sup>.研究表明<sup>[16-17]</sup>,脂肪酸中不饱和脂肪酸的比例和不饱和程度与膜的流动性呈正比.而细胞膜流动性的改变会对细胞形态、功能、膜上酶和受体的活性等产生影响<sup>[12]</sup>.因此,EDs 暴露增加细胞膜中饱和脂肪酸的比例,降低细胞膜中不饱和脂肪酸比例,并减少不饱和双键数目,导致膜流动性降低,可能会引起细胞膜结构和功能的一系列异常变化,对膜的生理功能产生影响.

2.3 EDs 暴露对腺苷酸环化酶(AC)活性的影响

腺苷酸环化酶是一种跨膜糖蛋白,能催化 ATP 形成 cAMP,是细胞内的第二信使,是机体细胞功能包括脂肪代谢调节中的重要因子.本实验测定酶活以单位组织质量的酶活力表示,结果见表 2.

表 2 鲤鱼各器官腺苷酸环化酶活力(U·g<sup>-1</sup>)  
Table 2 The adenylate cyclase activity in various organs of carp(U·g<sup>-1</sup>)

|     | 对照         | E2         | T          | E2+T       | BPA        | DBP        |
|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 肝胰脏 | 1.92±0.06a | 0.8±0.43b  | 0.69±0.47b | 1.49±0.69a | 1.11±0.21b | 0.22±0.09c |
| 性腺  | 0.48±0.16a | 1.38±0.24b | 1.44±0.35b | 0.64±0.42a | 1.16±0.30b | 1.04±0.39b |
| 脑   | 1.66±0.05a | 1.68±0.08a | 1.76±0.18a | 1.65±0.10a | 1.77±0.24a | 1.56±0.21a |

表 2 结果可见,E2、T、BPA 和 DBP 暴露都可以使鲤鱼肝胰脏中 AC 酶活力显著降低,性腺中 AC 酶活力显著升高,脑组织中 AC 酶活力都没有变化.在 EDs 暴露下,肝胰脏中 AC 酶活力降低,而性腺中 AC 酶活力升高,说明 EDs 产生毒性的机理之一可能是先作用于细胞膜,通过影响腺苷酸环化酶的活力影响细胞中脂肪的代谢,进而影响各器官正常的组成和生理功能.但 EDs 和腺苷酸环化酶二者间能否发生直接的作用,尚需进一步加以证实.

3 结论

E2、BPA、DBP、T、E2+T 暴露对鲤鱼肝胰脏、性腺和脑细胞膜中 6 种主要的脂肪酸的含量均会产生

影响,其中,对脑组织的影响较弱.EDs 可以使多数鲤鱼组织细胞膜中两种饱和脂肪酸的含量升高,4 种不饱和脂肪酸的含量降低,膜酶腺苷酸环化酶的活性改变;雄激素 T 只对 E2 在肝胰脏和性腺中对多不饱和脂肪酸的降低表现拮抗作用;EDs 暴露可能会造成鲤鱼肝胰脏和性腺细胞膜 UFA/TFA 和部分组织 IUFA 降低,进而影响细胞膜的结构和功能.

### 参 考 文 献

- [ 1 ] 时国庆,李栋,卢晓坤,等. 环境内分泌干扰物质的健康影响与作用机制[J]. 环境化学,2011,30(1):211-223
- [ 2 ] 丁剑,张剑波.国际环境内分泌干扰物研究策略与现状[J]. 环境保护,2004,12:54-58
- [ 3 ] Cinci G, Pizzichini M, Arezzini L, et al. Influence of estrogen on cholesterol esterification and fatty acid composition in serum lipoproteins of castrated rats[J]. Life Sciences, 1994,56(1):39-44
- [ 4 ] Cinci G, Pagani R, Pandolfi M L, et al. Effects of testosterone on cholesterol levels and fatty acid composition[J]. Life Science, 1993,53(2):91-97
- [ 5 ] Smeets J M, Rankouhi T R, Nichols K M, et al. *In vitro* vitellogenin production by carp (*Cyprinus carpio*) hepatocytes as a screening method for determining (anti)estrogenic activity of xenobiotics[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1999, 157(1):68-76
- [ 6 ] Mandich A, Bottero S, Benfenati E, et al. *In vivo* exposure of carp to graded concentrations of bisphenol A[J]. General and Comparative Endocrinology, 2007, 153(1/3):15-24
- [ 7 ] Schwaiger J, Spieser O H, Bauer C, et al. Chronic toxicity of nonylphenol and ethinylestradiol: Haematological and histopathological effects in juvenile Common carp (*Cyprinus carpio*) [J]. Aquatic Toxicology, 2000, 51(1):69-78
- [ 8 ] 马波,李洪涛,王君伟. 北京鸭胸腺和法氏囊中淋巴细胞膜蛋白成分的初步比较[J]. 动物医学进展, 2002, 23(5):76-79
- [ 9 ] 曹阳,张若文,陈晓辉,等. GC 法同时测定林蛙卵中 5 种脂肪酸含量[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(1):6-9
- [ 10 ] 王维亚,田颖刚,谢明勇,等. 乌骨鸡磷脂侧链脂肪酸的 GC-MS 分析[J]. 南昌大学学报(理科版), 2007, 31(2):150-153
- [ 11 ] 宁耀贵. 花生四烯酸细胞色素 P450 表氧化酶促进人类肿瘤转移[D]. 武汉:华中科技大学硕士学位论文, 2006
- [ 12 ] 杨刚毅,邱鸿鑫,邓华聪,等. 红细胞膜脂肪酸成分、膜流动性改变与糖尿病视网膜病变的关系[J]. Chin J Intern Med, 1998, 37(2):88-90
- [ 13 ] 李伶,杨刚毅,詹世琴. 红细胞膜脂肪酸组成对膜脂区流动性的影响[J]. 中国医学物理学杂志, 1998, 15(1):17-21
- [ 14 ] Ishiyama J, Taguchi R, Yamamoto A, et al. Palmitic acid enhances lectin-like oxidized LDL receptor ( LOX-1) expression and promotes uptake of oxidized LDL in macrophage cells[J]. Atherosclerosis, 2010, 1:118-124
- [ 15 ] 张雪红,于得庆. DHA、EPA 对红细胞膜及线粒体膜流动性的影响[J]. 卫生研究, 2006,35(4):509-510
- [ 16 ] 张一波,王丽红,周青. Tb(III)对辣根叶片膜脂肪酸构成的影响[J]. 环境化学, 2009,28(3):392-394
- [ 17 ] 龚艺,徐劲松,苏海,等. 他汀类药物对高胆固醇血症患者炎症因子和红细胞膜脂肪酸的影响[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(3):193-195