

· 论著 ·

动脉粥样硬化高脂饲料对小鼠糖脂水平的作用研究

王 品, 齐 齐, 郑斯莉, 徐浩展, 缪朝玉 (海军军医大学药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 目的 研究动脉粥样硬化高脂饲料对小鼠体重、血糖血脂水平及动脉粥样硬化斑块形成的作用, 并且明确禁食时间对血脂检测结果的影响。方法 对 10 周龄雄性 ApoE 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠分别给予高脂饲料及普通饲料, 4 个月 后观察动脉粥样硬化斑块情况; 对 10 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠分别给予普通饲料 4 周、普通饲料 2 周+高脂饲料 2 周、高脂 饲料 4 周, 考察动物的体重、肝脏、血糖、血脂水平, 并分析正常饮食条件下取材前禁食 12、6 h 及不禁食条件下对血脂检测 结果的影响。结果 给予高脂饲料的 ApoE^{-/-}小鼠动脉斑块面积显著增加($P<0.01$); 给予高脂饲料的 C57BL/6J 小鼠的体重增 加($P<0.01$), 肝脏脂肪样变; 血糖、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)水平显著升 高($P<0.01$), 而三酰甘油(TG)水平明显下降($P<0.01$)。相比于禁食 12 h, 禁食 6 h 及不禁食条件下检测到的三酰甘油水平明 显升高($P<0.01$)。结论 动脉粥样硬化高脂饲料可加速 ApoE^{-/-}小鼠形成动脉粥样硬化斑块, 显著升高血糖、TC 及 LDL-c 水 平, 但明显降低 TG 值。禁食时间可影响血清 TG 的检测结果。

[关键词] 高脂饲料; 动脉粥样硬化; 血糖; 三酰甘油; 胆固醇

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)02-0121-05

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202012002

Effect of atherosclerotic high-fat diet on the level of glucose and lipid in mice

WANG Pin, QI Qi, ZHENG Sili, XU Haozhan, MIAO Chaoyu (Department of Pharmacology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To study the effects of atherosclerotic high-fat diet on body weight, blood glucose, blood lipid levels and atherosclerotic plaque formation in mice, and to determine the effect of fasting time on the results of blood lipid testing. **Methods** 10-week-old male ApoE knockout (ApoE^{-/-}) mice were given high-fat diet and normal diet. The atherosclerotic plaques were observed four months later. 10 week old C57BL/6J male mice were given regular diet for 4 weeks, regular diet for 2 weeks + high-fat diet for two or four weeks. Body weight, liver, glucose, and the serum lipid levels were examined. The influence of fasting for 12 h, 6 h or no fasting on blood lipid detection results before sacrificing were studied. **Results** The atherosclerotic plaque area of ApoE^{-/-} mice given high-fat diet increased significantly ($P<0.01$). C57BL/6J mice given high-fat diet gained weight ($P<0.01$). The glucose, TC, LDL-c and HDL-c were also increased in C57BL/6J mice with liver fat accumulation while the level of TG was significantly decreased ($P<0.01$). Compared with the fasting 12 h group, serum triglyceride (TG) was significantly increased ($P<0.01$) in fasting 6 h and no fasting groups. **Conclusion** The atherosclerotic high-fat diet can accelerate the formation of atherosclerotic plaques in ApoE^{-/-} mice, significantly increase blood sugar, TC and LDL-c levels, but significantly reduce TG values. The fasting time can affect serum triglyceride (TG) level.

[Key words] high fat diet; atherosclerosis; glucose; triglyceride; cholesterol

动脉粥样硬化以慢性血管炎症及大中动脉内皮下脂质斑块形成为主要特征, 内皮细胞、平滑肌细胞、免疫细胞等均参与动脉粥样硬化的过程, 随着斑块的积累, 累及多种器官导致其病变^[1]。动脉粥样硬化是由多种因素共同作用而形成, 由脂质代

谢紊乱所引起的血脂异常发挥着重要的作用, 其中低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-c) 升高已被证实是动脉粥样硬化的独立危险因素, 低密度脂蛋白氧化后可诱导内皮细胞激活和功能障碍, 促进泡沫细胞形成等^[2]。随着现代生活方式及膳食营养结构的改变, 高脂血症的发病率呈逐年上升, 并加重了动脉粥样硬化等心脑血管疾病的进展^[3]。因此, 进一步研究高脂饮食所引起的动脉粥样硬化性心血管疾病具有极其重要的意义。与以人体为研究对象相比, 动物具有易于管理、饮食和环境危险因素可控

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81730098)

[作者简介] 王 品, 硕士研究生, 研究方向: 动脉粥样硬化, Email: wpin2018@163.com

[通信作者] 缪朝玉, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心脑血管药理, Email: cymiao@smmu.edu.cn

的优点。动脉粥样硬化的动物模型是基于高脂饮食,同时操纵胆固醇代谢的相关基因,并且引入动脉粥样硬化的额外危险因素,加速动脉斑块形成。各种动物模型现均已被用于动脉粥样硬化研究,其中鼠类和兔子的模型使用最多,其次是猪和非人灵长类动物,每种模型都有优点和局限性。由于小鼠繁殖速度快、经济成本较低以及较为容易监测动脉粥样硬化的发生,它已成为研究动脉粥样硬化的优势物种^[4]。目前,高脂饲料已被广泛用于包括肥胖症、糖尿病等多种代谢性疾病的研究中,高脂饮食也可造成高脂血症,进而促进脂质在血管内膜堆积形成动脉粥样硬化。市场上存在着不同配方的高脂饲料,造模效果参差不齐,主要作用需进一步探讨。我们首先验证了一种较为常用的由普路腾公司生产的动脉粥样硬化高脂饲料对 ApoE^{-/-}小鼠动脉斑块形成的作用,并且在正常 C57BL/6J 小鼠上研究其对血糖血脂的影响,最后分析了不同禁食时间对正常饮食条件下血脂检测结果的影响。通过对高脂饲料对血糖血脂作用的深入研究,为小鼠动脉粥样硬化模型提供理论基础。

1 材料与方 法

1.1 动物与饲料配方

SPF 级 10 周龄雄性 C57BL/6J 及 ApoE^{-/-}小鼠,购于西普尔-必凯实验动物有限公司。动物自由饮水进食,在明暗交替、温度(25±1)℃、相对湿度 40%~60%、噪音≤60 dB 的环境饲养。动物实验方案与操作均按照国家规定进行,符合动物福利及“3R”原则。

国产鼠用动脉粥样硬化高脂饲料购于普路腾公司,配方:基础饲料(58.1%)、猪油(16.6%)、蔗糖(10.6%)、麦芽糖糊精(3%)、胆固醇(1.3%)、胆盐(0.3%)、预混料(1.6%)。

正常鼠用饲料配方:水分(≤10%)、蛋白质(≥20.5%)、粗脂肪(≥4%)、蛋氨酸+胱氨酸(≥0.78%)、精氨酸(≥1.32%)、钙(1.0%~1.8%)、粗纤维(≥5%)、粗灰分(≤8%)、磷(0.6%~1.2%)、氯化钠(0.4%)。

1.2 动物分组与造模

1.2.1 考察高脂饲料对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块形成的作用

取雄性 ApoE^{-/-}小鼠 8 只,分为 2 组,每组 4 只,分别给予动脉粥样硬化高脂饲料和普通饲料喂养,4 个月后观察动脉粥样硬化斑块形成情况。

1.2.2 其他指标考察

取雄性 C57BL/6J 小鼠 50 只,随机分为 5 组,

每组 10 只,即:①普通饲料 4 周,不禁食组;②普通饲料 4 周,禁食 6 h(8:00 至 14:00)组;③普通饲料 4 周,禁食 12 h(20:00 至次日 8:00)组;④高脂饲料 2 周(HFD 2W)组,先以普通饲料喂食 2 周,再喂食高脂饲料 2 周,禁食 12 h(20:00 至次日 8:00)⑤高脂饲料 4 周(HFD 4W)组,以高脂饲料喂食 4 周,禁食 12 h(20:00 至次日 8:00)。分别考察禁食时间对正常饮食(ND)条件下血脂检测结果的影响,以及高脂饲料饮食(HFD)对小鼠体重、肝脏及血糖血脂水平的影响。

1.3 取材方法及检测指标

1.3.1 ApoE^{-/-}主动脉粥样硬化斑块面积测定

①主动脉分离:小鼠称量体重(g),1%戊巴比妥钠(100 mg/kg)腹腔注射完全麻醉,打开胸腔,暴露心脏,用 1 ml 注射器自上下腔静脉汇合处缓慢抽取血液。冰水混合物灌流心脏,分离主动脉及与其相连的心脏和双肾,用直径 0.2 mm 的不锈钢针固定于装满冰浴 PBS 的硅胶皿中,剪去心脏和双肾及多余脂肪组织。

②主动脉油红 O 染色:取两根钢针固定住头尾,开始慢慢地沿主动脉纵向剪开,边剪边增加固定钢针,最终使主动脉整个内腔面平铺朝上。用现配好的油红 O 溶液对主动脉内腔面进行染色:倒掉皿中 PBS 溶液,加入油红 O 溶液浸没主动脉,静置 15 min,倒掉油红 O 溶液,加入 75%乙醇浸没主动脉,再静置 10~15 min,倒掉 75%乙醇,用数码相机拍摄图像。使用 ImageJ 软件测量整个主动脉内腔面的面积和斑块面积。每个样品的粥样斑块比例=粥样斑块总面积/主动脉内腔面积×100%。

1.3.2 血糖测量

实验前将动物单笼饲养于安静无干扰的环境中,自由活动,2 h 后开始禁食(可自由饮水),禁食时间为 12 h(20:00 至次日 8:00)。测血糖时,剪去尾巴末端 1~2 mm,轻轻挤出两滴血,采用 GA-3 型血糖仪及试纸条进行血糖测定,取两次测量的平均值。

1.3.3 C57BL/6J 小鼠肝脏取材及血脂检测

麻醉方法同上,打开胸腔,用 1ml 注射器自上下腔静脉汇合处缓慢抽取血液收集至 EP 管中,血液室温静置 2 h 后,离心取血清。用于冰冻送至武汉塞维尔生物科技有限公司,应用 Chemray240 全自动生化分析仪检测三酰甘油(TG)、血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-c)、高密度脂蛋白(HDL-c)、游离脂肪酸(NEFA)水平。

打开腹腔,取小块肝组织用 4%多聚甲醛溶液固定,固定好的肝组织用于制作冰冻切片,分别进

行 HE 及油红 O 染色。

1.4 统计方法

使用 GraphPad Prism-5 软件对数据进行统计分析。所有的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数的比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高脂饮食加速 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块的形成

如图 1 所示, ApoE^{-/-}小鼠在高脂饮食 4 个月 后, 其主动脉产生的粥样斑块面积比例明显高于正常饮食组 ($P < 0.01$), 说明高脂饮食可显著加速 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块的形成。

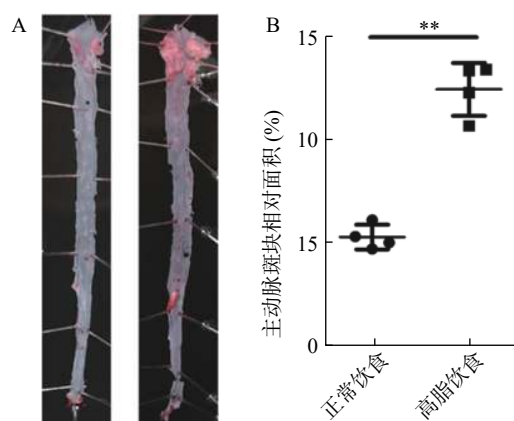


图 1 ApoE^{-/-}小鼠经正常饮食和高脂饮食 4 个月后 主动脉粥样斑块的形成情况

A. 主动脉油红 O 染色图; B. 主动脉斑块相对面积比较; ** $P < 0.01$, 与正常饮食组比较。

2.2 高脂饮食对 C57BL/6J 小鼠体重及肝脏的影响

如图 2 所示, C57BL/6J 小鼠高脂饮食 2 周及 4 周后, 其体重高于正常饮食组 ($P < 0.01$), 相比于高脂 2 周组, 高脂 4 周后体重显著升高 ($P < 0.01$)。高脂 4 周后肝脏外观呈脂肪样变, 有油腻感, 镜下显示肝细胞内充满脂肪空泡。表明高脂饲料可以升高小鼠体重并造成肝脏脂肪堆积。

2.3 高脂饮食不同时间对 C57BL/6J 小鼠血糖的影响

如图 3 所示, C57BL/6J 小鼠在高脂饮食 2 周 后, 其空腹血糖高于正常饮食组 ($P < 0.01$)。相比于高脂饮食 2 周组, 高脂饮食 4 周后空腹血糖显著升高 ($P < 0.01$)。表明动脉粥样硬化高脂饲料具有一定的升血糖作用。

2.4 高脂饮食不同时间对 C57BL/6J 小鼠血脂的影响

如图 4 所示, 小鼠经过高脂饮食 2 周及 4 周

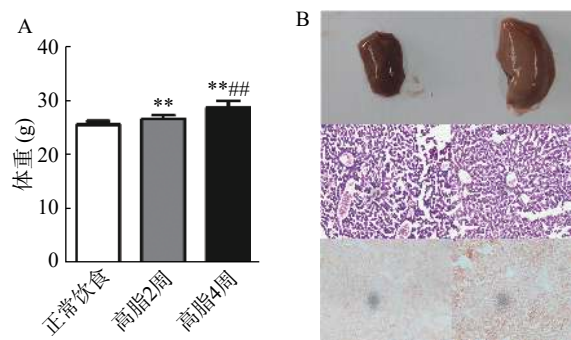


图 2 C57BL/6J 小鼠不同饮食后体重及肝脏变化情况 ($n=10$)

A. 三组小鼠体重比较; B. 高脂 4 周后小鼠肝脏形态 (上)、 HE 染色 (中)、油红 O 染色图 (下) (200 倍镜) ** $P < 0.01$, 与正常组比较; ### $P < 0.01$, 与高脂 2 周组比较。

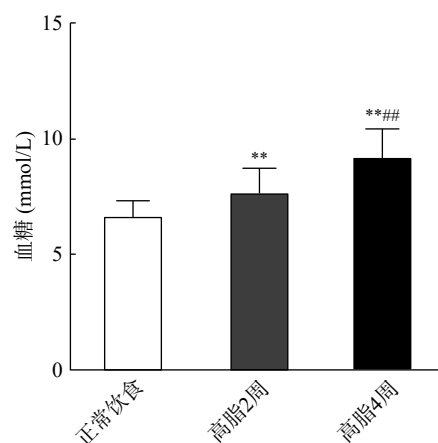


图 3 C57BL/6J 小鼠不同饮食后血糖水平比较 ($n=10$)

** $P < 0.01$, 与正常饮食组比较; ### $P < 0.01$, 与高脂 2 周组比较。

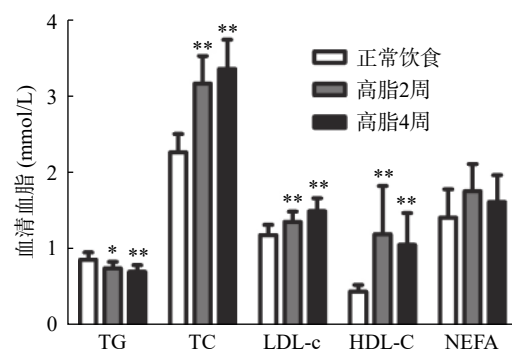


图 4 高脂饮食不同时间对 C57BL/6J 小鼠血脂的影响 ($n=10$)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与正常饮食组比较。

后, 其血清总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-c) 水平均明显高于正常饮食组 ($P < 0.01$), 但三酰甘油 (TG) 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 而游离脂肪酸 (NEFA) 均未见明显改变 ($P > 0.05$)。此外, 相比于高脂饮食 2 周组、高脂饮食 4 周组的血清 TG、TC、LDL-c、HDL-c、NEFA 均未见明显改变 ($P > 0.05$)。以上结

果表明,动脉粥样硬化高脂饲料主要提高血清胆固醇的含量,但同时降低血清 TG 水平。

2.5 正常饮食条件下取材前不同禁食时间对血脂检测结果的影响

如图 5 所示,在正常饮食条件下,取材前禁食 6 h 组及不禁食组的血清 TG 值明显高于取材前禁食 12 h 组 ($P < 0.01$),其余指标均无统计学差异 ($P > 0.05$)。另外,相比于禁食 6 h 组,不禁食组的血脂水平无明显差别 ($P > 0.05$),这表明取材前禁食时间可影响血清 TG 水平。

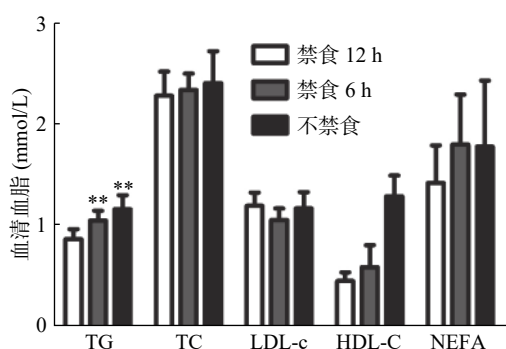


图 5 正常饮食条件下 C57BL/6J 小鼠不同禁食时间对血脂的影响 ($n=10$)

** $P < 0.01$, 与禁食 12 h 组比较。

3 讨论和总结

血脂异常是心血管疾病常见的致病危险因素。调查我国北方农村人口血脂异常患病率发现,血脂异常患病率约占 45.8%,高胆固醇血症的存在主要与动脉粥样硬化相关,而三酰甘油的异常主要与非酒精性脂肪肝、糖尿病相关^[5]。他汀类降脂药可抑制体内胆固醇生物合成,是预防和治疗高脂血症患者导致的动脉粥样硬化的一线药物,已被证实可以稳定甚至逆转已建立的动脉斑块,其主要目的已经由单纯降低 LDL-c 转向关注心血管风险^[6]。在动物模型中,由于 C57BL/6J 小鼠血浆不含血浆胆固醇酯转移蛋白,自然生长条件下不能形成动脉粥样硬化^[7]。随着基因工程动物的进展,具有动脉粥样硬化易感性的载脂蛋白 E (ApoE) 敲除小鼠逐渐被广泛应用。ApoE 基因敲除小鼠可以自发升高血脂水平,约在 8~10 周龄时可见泡沫细胞形成,15~20 周龄可见自发性的动脉粥样硬化斑块,通过高脂饲料喂养,可大大加速斑块形成过程^[8]。

高脂饲料通常是在基础饲料上添加不同成分的辅食逐渐发展而来,添加胆汁酸可以促进胆固醇的吸收,添加丙硫氧嘧啶可以有效地抑制甲状腺的

功能,升高血浆 TC 和 LDL-c 浓度,但是会造成肝脏、淋巴损伤等副作用,使用需谨慎^[9-10]。根据实验目的不同,所造成的动物模型的高脂饲料配方也不同,如肥胖模型使用的超高脂饲料猪油占较高比例,能够大大增加动物体重并造成体脂堆积,富含高糖类的高脂饲料则可造成糖尿病动物模型。本实验中使用的动脉粥样硬化高脂饲料轻微升高动物体重及血糖。在动脉粥样硬化高脂饲料的发展过程中,Paige 等^[11]首先发明了“西方型”饮食饲料,随着制作工艺的不断完善,逐渐制作出 1.25% 高胆固醇饲料,用于动脉粥样硬化的动物模型制备。实验用高脂饲料为 42% 脂肪供能,从上述结果可以看出,该高脂饲料的主要特点是造成高胆固醇血症,尤其是提高 LDL-c 浓度,这种作用在短时间内(2 周)即可形成显著性差异。随着高脂时间的逐渐延长,可使小鼠血清 LDL-c 稳定在高水平。但是动脉粥样硬化高脂饲料会使 TG 值显著下降,有研究认为这可能是由于小鼠三酰甘油被高胆固醇饲料造成的大量外来胆固醇摄入所抑制,并且导致了肝脏来源的三酰甘油被抑制,从而导致血清三酰甘油水平降低^[9]。此外,高脂饮食 2 周及 4 周后 C57BL/6J 小鼠 HDL-c 水平显著升高,目前许多研究认为 HDL-c 水平与心血管风险呈负相关,经典学说中 HDL-c 的保护作用主要机制是与胆固醇的逆向转运有关^[12]。但是最近的研究对 HDL-c 水平和心血管疾病之间的负相关的假设提出了质疑,认为两者之间的关系是 U 型的,血清高 HDL-c 不再被认为具有保护作用,来自动脉粥样硬化患者的 HDL 不仅表现出保护动脉粥样硬化的功能受损,而且还有促动脉粥样硬化的作用,与此相一致的是,以提高 HDL-c 浓度的治疗方法的药物临床试验并不能显示心血管疾病的降低^[13]。

通常情况下,临床检测血脂要求在空腹情况下进行,即禁食 10~12 h。随着临床研究的不断深入,越来越多的专家共识和建议表明,血脂检测可能无需空腹进行^[14]。更多的证据表明,在一般人群中,正常的食物摄入对脂质水平影响较小,可能主要对三酰甘油有所影响,但对胆固醇影响较小^[15]。多项实验表明虽然非空腹 TG 水平在统计学上高于空腹 TG 水平,但这种差异的临床意义尚不清楚,到目前为止,在评估血脂预测心血管风险时,没有可靠的科学证据表明禁食优于不禁食,选择非空腹血脂谱是一种简化测量手段,对心血管疾病的诊断和治疗没有任何负面影响^[16]。有研究指出禁食与非禁食状态下的 TG 水平均可以预测红斑狼疮

患者的心血管疾病风险以及可用非空腹血脂检测结果评估孕妇等特殊群体的脂质代谢等^[17-18]。脂质的变化需要一定的时间,通常是在早餐前几小时,相比较而言,非空腹状态条件主导大部分时间,更能反映真实的生理状态。对于临床医生与患者来说,非禁食样本比禁食样本有许多明显的优势,比如简化实验室的血液采样,避免了空腹的不便,有效避免糖尿病患者因禁食所造成的低血糖等。随着研究的不但深入,未来一旦制定相应的标准,非禁食状态下的血脂检测也必将得到越来越多的认可,从而大大方便医生及患者。

【参考文献】

[1] HERRINGTON W, LACEY B, SHERLIKER P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 535-546.

[2] NAKAMURA T, UEMATSU M, YOSHIZAKI T, et al. Improvement of endothelial dysfunction is mediated through reduction of remnant lipoprotein after statin therapy in patients with coronary artery disease[J]. *J Cardiol*, 2020, 75(3): 270-274.

[3] KARR S. Epidemiology and management of hyperlipidemia[J]. *Am J Manag Care*, 2017, 23(9 suppl): S139-S148.

[4] EMINI VESELI B, PERROTTA P, DE MEYER G R A, et al. Animal models of atherosclerosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 3-13.

[5] OPOKU S, GAN Y, FU W N, et al. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and Prevention Project (CNSSPP)[J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1): 1500.

[6] ROBINSON J G. Lipid management beyond the guidelines[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(5): 384-389.

[7] WONG N D, ROSENBLIT P D, GREENFIELD R S. Advances in dyslipidemia management for prevention of athero-

sclerosis: PCSK9 monoclonal antibody therapy and beyond[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7(suppl 1): S11-S20.

[8] MEYRELLES S S, PEOTTA V A, PEREIRA T M, et al. Endothelial dysfunction in the apolipoprotein E-deficient mouse: insights into the influence of diet, gender and aging[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 211.

[9] 鲍和, 张昌龙, 苏娅萍, 等. 高脂饮食诱导建立小鼠高脂血症模型[J]. *西北药学杂志*, 2019, 34(1): 47-51.

[10] 郝维佳, 杨秋实, 李静宜, 等. 高脂饲料中添加丙硫氧嘧啶对大鼠血脂、体质量及体脂的影响[J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(3): 385-392.

[11] 戴贻权, 颜晓晓, 刘晓如, 等. 小鼠动脉粥样硬化模型的建立[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(1): 172-175.

[12] MÄRZ W, KLEBER M E, SCHARNAGL H, et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance[J]. *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(9): 663-675.

[13] RIGGS K A, ROHATGI A. HDL and reverse cholesterol transport biomarkers[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2019, 15(1): 39-46.

[14] DORAN B, GUO Y, XU J F, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality[J]. *Circulation*, 2014, 130(7): 546-553.

[15] LANGSTED A, NORDESTGAARD B G. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction[J]. *Pathology*, 2019, 51(2): 131-141.

[16] NORDESTGAARD B G. A test in context: lipid profile, fasting versus nonfasting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(13): 1637-1646.

[17] TOUMA Z, GLADMAN D D, IBANÉZ D, et al. Ability of non-fasting and fasting triglycerides to predict coronary artery disease in lupus patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(3): 528-534.

[18] LI Y L, HE J X, ZENG X L, et al. Non-fasting lipids detection and their significance in pregnant women[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 96.

[收稿日期] 2020-12-02 [修回日期] 2021-01-24

[本文编辑] 陈盛新

(上接第 120 页)

[8] JIN C, GAO L, LI Y, et al. Lanthanum damages learning and memory and suppresses astrocyte-neuron lactate shuttle in rat *Hippocampus*[J]. *Exp Brain Res*, 2017, 235(12): 3817-3832.

[9] FANG H Q, YU Z, ZHI Y, et al. Subchronic oral toxicity evaluation of lanthanum: a 90-day, repeated dose study in rats[J]. *Biomed Environ Sci*, 2018, 31(5): 363-375.

[10] 张治军, 雷超海, 李沛, 等. 基于微波消解的ICP-OES/ICP-MS法测定鸡内金中24种元素[J]. *药物分析杂志*, 2018, 38(9): 1500-1506.

[11] HUTCHISON A J, WILSON R J, GARAFOLA S, et al.

Lanthanum carbonate: safety data after 10 years[J]. *Nephrology*, 2016, 21(12): 987-994.

[12] 马悦红, 常旭红, 刘买利. 微波消解法在全血样品分析中的应用[J]. *西北大学学报(自然科学版)*, 1999, 29(4): 317-320.

[13] 魏双, 王力强, 郑智慷, 等. 微波消解-电感耦合等离子体发射光谱仪测定土壤样品中的硼[J]. *地质调查与研究*, 2019, 42(4): 256-258, 262.

[14] 吴雅清, 许瑞安. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定可口服囊星虫中稀土元素[J]. *分析科学学报*, 2019, 35(3): 385-388.

[收稿日期] 2020-12-10 [修回日期] 2020-12-07

[本文编辑] 陈盛新