

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.040

肾病综合征患者血脂代谢紊乱与血胆红素和蛋白代谢指标的相关性分析*

金立新¹ 张晓华² 张艳玲¹ 雷京红¹ 吴甫民¹

(1 北京航天总医院肾内科 北京 100076; 2 山西医科大学第二医院肾内科 山西 太原 030001)

摘要 目的:研究肾病综合征(NS)患者血脂代谢紊乱与血胆红素和蛋白代谢指标的相关性。**方法:**纳入我院从2017年5月~2019年5月收治的NS患者50例进行研究,记作病变组,另取同期于我院进行体检的健康人员50例作为健康组。检测两组血脂代谢相关指标[甘油三酯(TG)、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)、载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B(ApoB)]、血胆红素相关指标[总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)以及间接胆红素(IBIL)]以及蛋白代谢相关指标[血清总蛋白(TP)、血清清蛋白(ALB)、尿微量清蛋白(UALB)]水平并进行对比,予以Pearson相关性分析各指标之间的相关性。**结果:**病变组TG、TC、LDL-C、ApoA1、ApoB水平均显著高于健康组,而HDL-C水平显著低于健康组(均 $P<0.05$)。病变组TBIL、DBIL、IBIL水平均显著低于健康组(均 $P<0.05$)。病变组TP、ALB水平均显著低于健康组,而UALB水平显著高于健康组(均 $P<0.05$)。经Pearson相关性分析可得:NS患者TG、TC、LDL-C、ApoA1、ApoB与TBIL、DBIL、IBIL、TP、ALB均呈负相关(均 $P<0.05$);TG、TC、LDL-C、ApoA1、ApoB与UALB均呈正相关(均 $P<0.05$);HDL-C与TBIL、DBIL、IBIL、TP、ALB均呈正相关(均 $P<0.05$);HDL-C与UALB呈负相关(均 $P<0.05$)。**结论:**NS患者血脂代谢紊乱和血胆红素、蛋白代谢指标密切相关,血胆红素、蛋白代谢指标可能参与了NS患者血脂代谢紊乱的机制。

关键词:肾病综合征;血脂代谢紊乱;血胆红素;蛋白代谢;相关性

中图分类号:R692 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)06-1177-04

Correlation Analysis of Dyslipidemia with Bilirubin and Protein Metabolism in Patients with Nephrotic Syndrome*

JIN Li-xin¹, ZHANG Xiao-hua², ZHANG Yan-ling¹, LEI Jing-hong¹, WU Fu-min¹

(1 Department of Nephrology, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing, 100076, China;

2 Nephrology Department of Nephrology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030001, China)

ABSTRACT Objective: To study the correlation between dyslipidemia with bilirubin and protein metabolism in patients with nephrotic syndrome (NS). **Methods:** 50 patients with NS who were admitted to our hospital from May 2017 to May 2019 were included in the study, and they were recorded as pathological group. In addition, 50 healthy patients who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the health group. The blood lipid metabolism related indicators [triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), apolipoprotein A1 (ApoA1), apolipoprotein B (ApoB)], blood bilirubin related indicators [the total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL) and indirect bilirubin (IBIL)] and protein metabolism related indicators [serum total protein (TP), serum albumin (ALB), urine trace albumin (UALB)] levels were detected and compared, Pearson correlation analysis of the correlation between the indicators. **Results:** TG, TC, LDL-C, ApoA1 and ApoB levels in the pathological group were significantly higher than those in the healthy group, while HDL-C levels were significantly lower than those in the healthy group (all $P<0.05$). The levels of TBIL, DBIL and IBIL in the pathological group were significantly lower than those in the healthy group (all $P<0.05$). TP and ALB levels in the pathological group were significantly lower than those in the healthy group, while UALB levels were significantly higher than those in the healthy group (all $P<0.05$). According to Pearson correlation analysis, TG, TC, LDL-C, ApoA1 and ApoB were negatively correlated with TBIL, DBIL, IBIL, TP and ALB in patients with NS (all $P<0.05$). TG, TC, LDL-C, ApoA1, ApoB were positively correlated with UALB (all $P<0.05$). HDL-C were positively correlated with TBIL, DBIL, IBIL, TP and ALB (all $P<0.05$). There was a negative correlation between HDL-C and UALB (all $P<0.05$). **Conclusion:** The dyslipidemia of patients with NS is closely related to the blood bilirubin and protein metabolism index, the blood bilirubin and protein metabolism index may be involved in the mechanism of dyslipidemia in NS patients.

Key words: Nephrotic syndrome; Dyslipidemia; Bilirubin; Protein metabolism; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)06-1177-04

* 基金项目:北京市科技计划项目(Z151107003314112)

作者简介:金立新(1981-),女,硕士,主治医师,研究方向:慢性肾脏病,E-mail: jinlx2020@163.com

(收稿日期:2019-12-03 接受日期:2019-12-26)

前言

肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)主要是指原发性肾小球疾病较为常见的一种临床综合征,其主要病因为肾小球基底膜通透性增加和肾小球滤过率影响尿蛋白,进一步使得肾小球发生病变^[1,2]。患者主要临床表现为水肿、低蛋白血症、高脂血症以及大量蛋白尿等,属于较为常见的一种临床免疫性肾脏疾病^[3,4]。高凝状态属于 NS 患者重要并发症之一,增加了血栓、栓塞以及截肢等一系列严重后果,且 NS 伴发的高脂血症亦会加剧高凝,已受到临床上广大医务人员以及患者的重点关注^[5,6]。且有相关报道表明,NS 患者高脂血症的发病率 $\geq 70\%$,由此可见血脂代谢紊乱是 NS 的根本表现之一^[7,8]。然而,迄今为止,关于 NS 患者血脂代谢变化的研究并不多见。鉴于此,本文通过研究 NS 患者血脂代谢紊乱与血胆红素和蛋白代谢指标的相关性并进行分析,旨在为 NS 患者的临床诊治提供参考依据,现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入我院从 2017 年 5 月~2019 年 5 月收治的 NS 患者 50 例进行研究,记作病变组。其中男性患者 31 例,女性患者 19 例,年龄 20~59 岁,平均年龄(33.25 ± 10.06)岁;受教育程度:初中及初中以下 20 例,高中及高中以上 30 例。纳入标准:(1)24 h 尿蛋白定量 >3.5 g/24 h,血白蛋白低于 30 g/L^[9];(2)均为首次发病;(3)入院前尚未接受相关药物治疗;(4)年龄在 18~60 岁之间。排除标准:(1)继发性肾病;(2)肝、肺等重要脏器受损者;(3)意识障碍或伴有精神疾病者;(4)正参与其他研究者。另取同期于我院进行体检的健康人员 50 例作为健康组。其中男性 29 例,女性 21 例,年龄 19~59 岁,平均年龄(33.22 ± 10.04)岁;受教育程度:初中及初中以下 22 例,高中及高中以上 28 例。两组上述指标比较,差异不显著($P>0.05$),均衡可比。纳入对象均在知情同意书上签字,并获批于医院伦理委员会。

1.2 研究方法

(1)标本采集:① 血液采集:要求所有受试者于采血前 1 d 禁止摄入高脂肪、高蛋白饮食,禁止饮酒,且夜间予以禁食 12 h 处理,于次日清晨空腹状态下采集肘静脉血 5 mL。以 3000 r/min 离心处理 10 min,分离血清,保存在 -80℃ 冰箱中待检。② 尿液采集:所有受试者在早晨 7:00 排空膀胱,排尽尿液,采集全天尿液,并在留尿容器上标注受试者的相关信息,保存待检。(2)血脂指标水平检测:主要包括甘油三酯(Triglycerides, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、载脂蛋白 A1(Apolipoprotein A1, ApoA1)、载脂蛋白 B(Apolipoprotein B, ApoB)。采用 OLYMPUS AU2700 全自动生化分析仪进行检测,具体操作务必遵循仪器说明书完成。(3)血胆红素相关指标检测:主要有总胆红素(Total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(Direct bilirubin, DBIL)以及间接胆红素(Indirect bilirubin, IBIL),检测方式为钒酸盐氧化法,相关试剂盒均购自上海科华生物工程股份有限公司。(4)蛋白代谢相关指标水平检测:主要包括血清总蛋白(Total protein, TP)、血清清蛋白(Albumin, ALB)、微量清蛋白(Urine trace albumin, UALB),检测方式均为酶联免疫吸附法,相关试剂盒均购自武汉博士德生物科技有限公司。

1.3 统计学方法

数据的分析借助 SPSS20.0 软件完成,计数和(或)计量资料以 $[n(\%)]$ 和(或) $(\bar{x} \pm s)$ 表示,予以 χ^2 和(或)t检验。NS 患者血脂与血胆红素、蛋白代谢指标的关系予以 Pearson 相关性分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各项血脂代谢指标水平对比

病变组 TG、TC、LDL-C、ApoA1、ApoB 水平均显著高于健康组,而 HDL-C 水平显著低于健康组(均 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组各项血脂代谢指标水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of dyslipidemia metabolism indicators between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	ApoA1 (g/L)	ApoB (g/L)
Pathological group	50	2.29 ± 0.09	8.02 ± 1.20	7.61 ± 3.49	0.81 ± 0.31	1.45 ± 0.23	1.62 ± 0.80
Health group	50	1.12 ± 0.44	3.48 ± 0.61	2.14 ± 1.05	1.31 ± 0.14	1.34 ± 0.21	0.95 ± 0.27
t	-	18.421	23.848	10.613	10.394	2.497	5.611
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.014	0.000

2.2 两组血胆红素相关指标水平对比

病变组 TBIL、DBIL、IBIL 水平均显著低于健康组(均 $P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组蛋白代谢相关指标水平对比

病变组 TP、ALB 水平均显著低于健康组,而 UALB 水平显著高于健康组(均 $P<0.05$)。见表 3。

2.4 NS 患者血脂与血胆红素、蛋白代谢指标的相关性分析

经 Pearson 相关性分析发现,NS 患者 TG、TC、LDL-C、

ApoA1、ApoB 与 TBIL、DBIL、IBIL、TP、ALB 均呈负相关(均 $P<0.05$);TG、TC、LDL-C、ApoA1、ApoB 与 UALB 均呈正相关(均 $P<0.05$);HDL-C 与 TBIL、DBIL、IBIL、TP、ALB 均呈正相关(均 $P<0.05$);HDL-C 与 UALB 呈负相关(均 $P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

高脂血症的发生可能通过促进肾小球系膜细胞的增殖,刺激细胞外基质的增多,引起内皮细胞损伤,加快肾小管间质纤

表 2 两组血胆红素相关指标水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of bilirubin related indicators between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)	IBIL($\mu\text{mol/L}$)
Pathological group	50	6.10 $\pm$ 2.74	1.65 $\pm$ 0.58	4.34 $\pm$ 2.47
Health group	50	10.41 $\pm$ 3.05	3.01 $\pm$ 1.20	7.61 $\pm$ 3.71
t	-	7.433	7.215	5.188
P	-	0.000	0.000	0.000

表 3 两组蛋白代谢相关指标水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of protein metabolism related indicators between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TP(g/L)	ALB(g/L)	UALB(mg/L)
Pathological group	50	53.10 $\pm$ 14.82	27.59 $\pm$ 1.04	120.42 $\pm$ 56.98
Health group	50	73.85 $\pm$ 26.29	44.98 $\pm$ 3.10	11.67 $\pm$ 5.72
t	-	4.862	37.607	13.428
P	-	0.000	0.000	0.000

表 4 NS 患者血脂与血胆红素、蛋白代谢指标的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of dyslipidemia with bilirubin and protein metabolism indicators in patients with NS

Related indicators	TBIL		DBIL		IBIL		TP		ALB		UALB	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
TG	-0.405	0.023	-0.513	0.002	-0.529	0.000	-0.544	0.000	-0.592	0.000	0.566	0.000
TC	-0.421	0.018	-0.572	0.000	-0.401	0.024	-0.581	0.000	-0.573	0.000	0.603	0.000
LDL-C	-0.391	0.031	-0.566	0.000	-0.485	0.006	-0.594	0.000	-0.522	0.000	0.625	0.000
HDL-C	0.522	0.001	0.475	0.008	0.532	0.000	0.610	0.000	0.557	0.000	-0.432	0.014
ApoA1	-0.583	0.000	-0.595	0.000	-0.584	0.000	-0.692	0.000	-0.658	0.000	0.517	0.002
ApoB	-0.544	0.000	-0.558	0.000	-0.543	0.000	-0.582	0.000	-0.574	0.000	0.633	0.000

维化以及引起肾小球血流动力学紊乱等途径,从而对肾脏造成不同程度的损害,最终可能引发动脉硬化、血栓栓塞以及肾小球硬化等病变,是 NS 患者发生心血管并发症的重要基础^[10-12]。随着近年来相关研究报道的逐渐深入,越来越多的学者发现 NS 患者的血脂代谢紊乱可能和脂蛋白受体活性降低、血压胶体渗透压改变、长期使用糖皮质激素治疗以及酯酶活性发生改变等密切相关^[13-15]。另有相关文献指出,NS 引起高脂血症的主要原因可能和尿蛋白的大量丢失以及蛋白代谢紊乱密切相关^[16-18]。亦有不少学者发现,血胆红素代谢异常可能和 NS 患者血脂代谢异常的发生、发展密切相关^[19-21]。

本文结果发现:病变组 TG、TC、LDL-C、ApoA1、ApoB 水平均显著高于健康组,而 LDL-C 水平显著低于健康组,说明 NS 患者存在明显的血脂代谢紊乱。分析原因,可能是 NS 患者血浆中的乳糜微粒以及极低密度脂蛋白清除显著减少,而它们的残粒属于有利于脂肪酸在生成、储存、吸收以及代谢部位转运的重要载体,因此可间接引起 TG 的升高。同时,NS 患者主要采用糖皮质激素治疗,从而使得皮下脂肪内的脂酶被激活,进一步增加皮下脂肪的分解,继而导致多种血脂指标的上升,且 NS 发生后患者的血浆胶体渗透压和粘滞度出现变化,引起血浆内促进肝脏脂质降解的相关因子从尿中丢失,进一步导致多种血脂指标水平的升高^[22-24]。此外,病变组 TBIL、DBIL、IBIL

水平均显著低于健康组,NS 患者胆红素水平存在明显的偏低,NS 患者会出现大量的蛋白尿,从而引起低蛋白血症,机体代偿性出现了较高的 TG 代谢,进一步促使其分解生成的脂肪酸显著多于正常人,生成的脂肪酸会竞争性占有 ALB 和胆红素的结合稳点,继而促使血浆中的胆红素含量降低。同时,NS 患者由于在尿中丢失了大量白蛋白,从而使得肝脏代偿性合成增加,并促进了肝细胞对血浆内胆红素的转化、排泄,最终引起血浆内的胆红素水平下降^[25,26]。另外,病变组 TP、ALB 水平均显著低于健康组,而 UALB 水平显著高于健康组,其中主要原因可能和 NS 的发生会引起低白蛋白血症有关,继而导致蛋白代谢指标的紊乱^[27,28]。本文结果还显示了 NS 患者血脂代谢紊乱和血胆红素、蛋白代谢指标密切相关。分析原因,血清胆红素有效预防脂类受到氧自由基的损害,抑制脂质过氧化物的生成,一旦其水平下降将无法减弱 LDL-C 以及脂质的氧化修饰,进一步促进高脂血症的发生;且血胆红素水平的降低会导致卵磷脂酯酰转移酶的减少,进一步加重机体内的脂质代谢紊乱^[29,30]。此外,蛋白代谢指标紊乱会引起低蛋白血症的发生,而后者可刺激肝脏合成清蛋白以及脂蛋白,进一步增加了高脂血症发生的风险。

综上所述,NS 患者血脂代谢紊乱和血胆红素、蛋白代谢指标密切相关,血胆红素下降以及蛋白代谢异常均可能参与了高

脂血症的发生、发展过程,值得临床重点关注。

参考文献(References)

- [1] Ahmed HM, Morgan DS, Doudar NA, et al. High Serum Endothelin-1 Level is Associated with Poor Response to Steroid Therapy in Childhood-Onset Nephrotic Syndrome [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2019, 30(4): 769-774
- [2] Li L, Yi Z, Xi H, et al. Congenital nephrotic syndrome associated with 22q11.2 duplication syndrome in a Chinese family and functional analysis of the intronic NPHS1 c. 3286 + 5G > A mutation [J]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 109-110
- [3] Yamaguchi E, Yoshikawa K, Nakaya I, et al. Liddle's-like syndrome associated with nephrotic syndromes secondary to membranous nephropathy: the first case report [J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 122-123
- [4] Xu PC, Chen T, Gao S, et al. Clinical and pathologic characteristics of pauci-immune anti-myeloperoxidase antibody associated glomerulonephritis with nephrotic range proteinuria[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 554-560
- [5] Guenther RA, Kemp WL. Delayed Death Due to Saddle Pulmonary Thromboembolus in Child with Nephrotic Syndrome Induced by Focal Segmental Glomerulosclerosis [J]. Am J Forensic Med Pathol, 2018, 39(4): 370-374
- [6] Raina R, Krishnappa V. An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(10): 1655-1669
- [7] Jondhale SN, Save SU, Koppikar RG, et al. Auto-immune Thyroiditis in an Infant Masquerading as Congenital Nephrotic Syndrome [J]. Indian J Pediatr, 2019, 86(2): 180-182
- [8] Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, et al. Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(12): 2299-2309
- [9] Pokrajac D, Kamber AH, Karasalihovic Z. Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Single -Center Experience [J]. Mater Sociomed, 2018, 30(2): 84-88
- [10] Zeng J, Li J, Zhang J. Acute anterior myocardial infarction in a 22-year-old male nephrotic patient along with familial hyperlipidaemia[J]. Cardiol Young, 2018, 28(11): 1348-1352
- [11] 达春水, 高红, 张虹, 等. 自拟益气活血方治疗小儿脾肾气虚型肾病综合征的疗效观察 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(26): 5087-5090
- [12] Dai G, Wang D, Dong H. Effects of recombinant human growth hormone on protein malnutrition and IGF-1 and IL-2 gene expression levels in chronic nephrotic syndrome[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5): 4167-4172
- [13] 杨柳, 张王宁, 刘月涛, 等. 基于网络药理学的黄芪治疗肾病综合征的机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(8): 1828-1837
- [14] 孙良波, 景海宁. 肾病综合征患者生物可利用 1,25(OH)2D 水平与骨密度及骨代谢标志物的相关性分析 [J]. 检验医学, 2019, 34(8): 717-721
- [15] Corredor-Andrés B, Muñoz-Calvo MT, Calero O, et al. Nephrotic syndrome associated with severe hypertriglyceridemia in a pediatric patient: Answers[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(11): 2075-2078
- [16] He L, Wu P, Tan L, et al. Characteristics of lipid metabolism including serum apolipoprotein M levels in patients with primary nephrotic syndrome[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 167-169
- [17] Coric A, Resic H, Ajanovic S, et al. Treatment of Acute Kidney Injury in Hemolytic Uremic Syndrome (TTP)[J]. Med Arch, 2018, 72(6): 453-455
- [18] Song MH, Zhu GJ, Ma L, et al. Comparative analysis of bilirubin in correlation to albumin between nephrotic syndrome patients and post-operative gastroparesis syndrome patients [J]. Genet Mol Res, 2014, 13(4): 9403-9411
- [19] 贾新燕, 马东红, 刘云, 等. 男性原发性肾病综合征患者血清性激素和性激素结合球蛋白水平变化及临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(11): 1023-1025
- [20] Ghodake SR, Suryakar AN, Ankush RD, et al. Role of free radicals and antioxidant status in childhood nephrotic syndrome [J]. Indian J Nephrol, 2011, 21(1): 37-40
- [21] 邓安彦, 蒋文军, 邓小倩, 等. 无症状高尿酸血症患者的肝、肾功和血脂水平分析[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(6): 698-701
- [22] 杨志娜, 田卫东, 贺东洋, 等. 微小病变型肾病综合征患儿胆红素与尿蛋白水平的关系[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(16): 2448-2450
- [23] Ghelani H, Razmovski-Naumovski V, Chang D, et al. Chronic treatment of curcumin improves hepatic lipid metabolism and alleviates the renal damage in adenine-induced chronic kidney disease in Sprague-Dawley rats[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 431-433
- [24] Yousefinejad A, Siassi F, Javanbakht MH, et al. Effect of Genistein and L-carnitine and Their Combination on Lipid Profile and Inflammatory Cytokines in Experimental Nephrotic Syndrome [J]. Rep Biochem Mol Biol, 2018, 7(1): 1-8
- [25] 陈征, 王艳, 宋文琪, 等. 肾病综合征血脂代谢紊乱与血胆红素的关系研究[J]. 中国误诊学杂志, 2012, 12(12): 2815-2817
- [26] 袁立英, 何鸿, 班遵浦, 等. 肾病综合征患者微血管并发症发生情况及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(7): 812-816
- [27] Friedlander AH, Boström KI, Tran HA, et al. Severe Sleep Apnea Associated With Increased Systemic Inflammation and Decreased Serum Bilirubin[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2019, 77(11): 2318-2323
- [28] Xie W, Wang Q, Gao Y, et al. Vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia after ibuprofen therapy in an adult patient: a case report [J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 142-144
- [29] Amor AJ, Ortega E, Perea V, et al. Relationship Between Total Serum Bilirubin Levels and Carotid and Femoral Atherosclerosis in Familial Dyslipidemia [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(12): 2356-2363
- [30] Ramanathan R, Sivasenan K. Evaluation of ameliorative ability of Silibinin against zidovudine and isoniazid-induced hepatotoxicity and hyperlipidaemia in rats: Role of Silibinin in Phase I and II drug metabolism[J]. Chem Biol Interact, 2017, 11(273): 142-153