

两品系大鼠经皮电阻试验结果的比较

罗飞亚,冯克然,张露勇,胡培丽,邢书霞,王钢力*

(中国食品药品检定研究院,北京 100050)

【摘要】 目的 分析比较 Wistar 大鼠和 SD 大鼠大鼠经皮电阻试验(TER)结果。**方法** 参照 OECD 化学品安全性评价指南和我国《化妆品安全技术规范》中的体外皮肤腐蚀性大鼠经皮电阻试验的流程,分别使用 Wistar 大鼠和 SD 大鼠对 12 种参考化学物质进行皮肤腐蚀性检测,对比分析两个品系两种不同判定标准判定的腐蚀性结果。**结果** 两品系大鼠使用 OECD 指南方法对 12 种参考化学物质皮肤腐蚀性判定结论一致,灵敏性均为 50%,特异性均为 100%;在使用《化妆品安全技术规范》判定皮肤腐蚀性时,两品系大鼠对 4-甲硫基-苯甲醛腐蚀性判定结论不一致,其余 11 种参考物质判定均一致,Wistar 大鼠灵敏性 100%,特异性 83.3%,SD 大鼠灵敏性和特异性均为 100%。**结论** 两品系大鼠经皮电阻试验结果基本一致,SD 大鼠更适合应用于大鼠经皮电阻试验的检测。

【关键词】 品系对比;大鼠经皮电阻试验;皮肤腐蚀性;替代方法;离体皮肤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 10-0061-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.10.010

Comparison of two strains of rats used in transcutaneous electrical resistance test

LUO Feiya, FENG Keran, ZHANG Luyong, HU Peili, XING Shuxia, WANG Gangli*

(National Institutes of Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective To analyze and compare the skin corrosion of Wistar and SD rats by using the transcutaneous electrical resistance (TER) test method. **Methods** In accordance with the OECD TG 430 procedure and Chinese Safety and Technical Standards for Cosmetics, Wistar rats and SD rats were used to test the skin corrosivity of 12 reference chemicals, with the result being compared between the two strains. **Results** After testing by TER, the result for the two strains of rats, using the OECD guidelines, showed the same conclusion for the corrosivity of the 12 chemicals; the sensitivity was 50% and the specificity was 100%. When using the Chinese Safety and Technical Standards for Cosmetics, the findings for the two strains of rats were not consistent with the judgment on the corrosion associated with 4-(methylthio)-benzaldehyde, while the same conclusion of corrosivity were made for the other 11 reference chemicals. The sensitivity for the Wistar rats was 100% and the specificity was 83.3%, while the sensitivity and specificity for the SD rats were all 100%. **Conclusions** The two strains of rats showed result largely in accordance with the skin corrosion result upon the testing of 12 reference chemicals by TER. SD rats could thus be used instead of Wistar rats in the TER test.

【Keywords】 strain comparison; transcutaneous electrical resistance (TER); skin corrosion; animal alternative method; *ex vivo* skin

[作者简介] 罗飞亚(1984—),女,助理研究员,硕士,研究方向:毒理学。E-mail: feiya.luo@nifdc.org.cn

[通信作者] 王钢力(1969—),女,研究员,博士,研究方向:化妆品安全性评价。E-mail: wanggangli@nifdc.org.cn

皮肤腐蚀性是化学品及化妆品安全管理中一项较为重要的毒理学终点,随着动物福利“3R”(减少 Reduction、优化 Refinement、替代 Replacement)原则的提出,在毒理学安全性评价领域中,替代检测技术受到越来越多的关注^[1-3]。OECD 指南批准的皮肤腐蚀性替代试验仅有 3 类,包括大鼠经皮电阻试验(transcutaneous electrical resistance test method, TER)^[4],体外皮肤刺激性/腐蚀性的重组人表皮模型试验(RHE)^[5-6]和体外皮肤腐蚀性膜屏障试验^[7]。其中 TER 是利用大鼠背部离体皮肤检测腐蚀性,与传统的家兔试验相比^[8],TER 减少动物数量、减轻动物痛苦,符合“3R”原则^[9-10]。OECD 指南中推荐使用 Wistar 大鼠或其他类似品系的大鼠,考虑 SD 大鼠是较为常用的研究皮肤病理相关的大鼠品系^[11-12],而 SD 大鼠又是由 Wistar 大鼠育种而来,但两种品系已存在遗传学差异^[13]。因此,本研究通过对比 SD 大鼠与 Wistar 大鼠的经皮电阻腐蚀性测试结果,从而为大鼠经皮电阻测试选择合适的大鼠品系提供参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 Wistar 种大鼠,鼠龄 18~21 d,体重 60~80 g;SPF 级 SD 大鼠,鼠龄 18~21 d,体重 80~100 g,均由中国食品药品检定研究院实验动物资源中心提供【SCXK(京)2014-0013】。动物试验环境条件为屏障环境【SYXK(京)2016-0004】。温度 22℃~24℃,相对湿度 50%~70%,动物自由饮食,日光灯 12 h 照明。大鼠皮肤应健康无破损,试验前动物在实验动物房环境中至少适应 3 d 后,剃去背部和两侧被毛,间隔 3 d 以含抗生素溶液浸洗去毛区 2 次。

1.2 试剂与仪器

选择《化妆品安全技术规范》(2015 版)大鼠经皮电阻试验中推荐的 12 种参考物质作为受试物:4-氨基-1,2,4-三氮唑(TCI)、丁香酚(国药集团北京分公司)、溴乙基苯(Alorich)、四氯乙烯(国药集团北京分公司)、异硬脂酸(Adamas)、4-甲硫基-苯甲醛(TIC)、N,N-二甲基亚二丙基三胺(Adamas)、邻叔丁基苯酚(TCI)、氢氧化钾(10% w/v,国药集团北京分公司)、硫酸(10% w/v,国药集团北京分公司)、辛酸(国药集团北京分公司)、1,2-丙二胺(国药集团北京分公司)。以盐酸(10 mol/L)作为阳性

对照,去离子水作为阴性对照。电解液(154 nmol/L MgSO₄)、罗丹明 B 染料(10% w/v SRB)、染料萃取液(30% w/v SDS)。

大鼠经皮电阻仪由北京华清天禧医药科技有限公司提供,仪器参数符合 OECD 指南及《化妆品安全技术规范》(2015 版)^[12]要求(工作电压 220 V,50 Hz,交流电,工作电极为 2 根 216 惰性银电极),皮肤固定装置选用聚四氟乙烯参照 OECD 指南装置示意图及尺寸要求制作^[5,14]。

1.3 实验方法

1.3.1 大鼠经皮电阻仪 24 h 稳定性

分别选取同一只 Wistar 大鼠或 SD 大鼠(29 d)背部靠近脊柱两侧的皮肤,制成直径约 20 mm 的小皮片 5~6 块,连续观察 24 h 内分别选取不同时间点(0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、20、22、23 和 24 h),读取大鼠经皮电阻值(TER),重复试验 3 次,统计结果。

1.3.2 大鼠经皮电阻试验

依照《化妆品安全技术规范》(2015 版)^[14]的描述(与 OECD 指南操作一致),大鼠于第 29 天时处死(大鼠处死时间必须在第 28~30 天内),剪取去毛区皮肤,剔除皮下脂肪,表皮面向上固定于聚四氟乙烯管上,剪去多余皮肤,以液体石蜡封口。试验前向管内加入 1 mL 电解液(154 mmol/L 硫酸镁溶液),接上电极测定 TER 值,大于 20 kΩ 者可用。

液体受试物原液 150 μL 直接加入管内皮片的表皮面;固体受试物先研磨成细粉,取约 100 mg 撒在皮片表面,再加 150 μL 去离子水润湿以增加受试物与表皮的接触。加样后室温静置 24 h,以流水轻柔地冲洗皮片表皮面,用洗瓶向表皮面滴加足量 70% 的乙醇,5 s 后去除乙醇,再以流水清洗。尽量除净受试物后,向管内加入 1 mL 电解液,接上电极测定 TER 值。记录 TER 值后,去除管中的电解液,肉眼检查并纪录皮片的损伤情况。

1.3.3 罗丹明 B(SRB)染料渗透量测定

向管内皮片表皮面滴加 150 μL 罗丹明 B 染料(10% SRB 水溶液),室温静置 2 h,以流水轻柔的冲洗管壁,去除多余的 SRB,并将皮片取下,放入含 8 mL 双蒸水的离心管中震荡 5 min,换干净的双蒸水重复清洗 1 次。将皮片放入 5 mL 萃取液(30% SDS 水溶液)中,60℃水浴提取过夜,去除皮片,剩余提取液以 1900 r/min 离心 8 min,取上清液 1 mL 加 4 mL 萃取液稀释至 5 mL,测吸光度值(OD 值为 565 nm)。

1.3.4 结果判定标准方案

OECD 判定程序^[4]:按 OECD TG430 的判定程序,TER >5 kΩ 为非腐蚀性(NC);对于 TER ≤5 kΩ 且肉眼观察皮片有明显损伤判为腐蚀性(C);TER ≤5 kΩ 且肉眼观察皮片没有明显损伤的进行染料渗透量测定;染料渗透量大于或等于 10 mol/L 盐酸的为 C,染料渗透量小于 10 mol/L 盐酸的为 NC。

《化妆品安全技术规范》^[14]判定程序:TER >15 kΩ 为 NC,TER <5 kΩ 且肉眼观察皮片有明显损伤判定为 C;TER 为 5 ~15 kΩ 且肉眼观察皮片未见明显损伤的,或 3 个平行样的 TER 值在界值(5、15 kΩ)上下波动的或肉眼可见皮片明显破损、变色、变

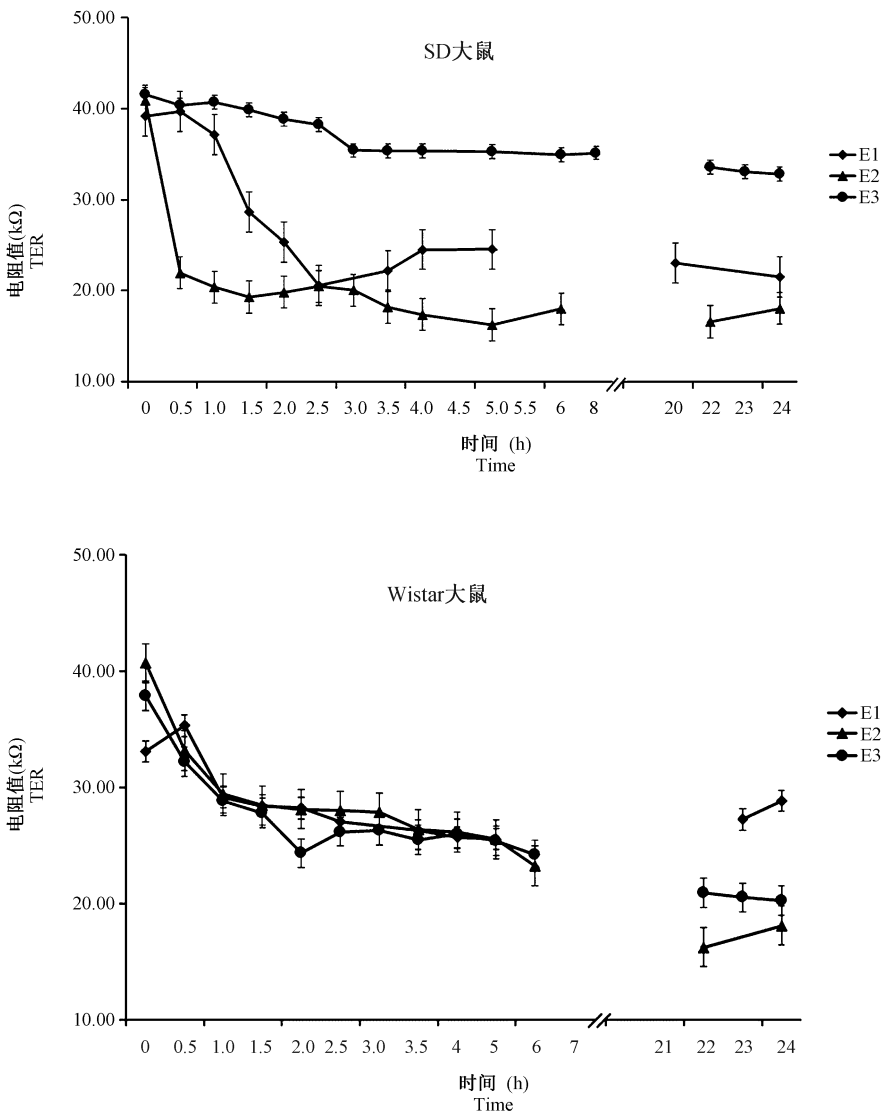
硬等可疑情况,需进行染料渗透量测定,染料渗透量大于或等于 10 mol/L 盐酸的为 C,染料渗透量小于 10 mol/L 盐酸的为 NC。

为同时兼顾 OECD 和《化妆品安全技术规范》的判定程序,实际上在试验中,除 TER >15 kΩ,且肉眼观察皮片无损伤的受试物组外,其余组别的皮片均进行了罗丹明 B 染色的步骤。

2 结果

2.1 大鼠经皮电阻仪 24 h 仪器稳定性结果

大鼠皮片 TER 值变化如图 1 所示,在皮片置于皮肤固定装置后,TER 值呈降低趋势,24 h 后稳定



注:E1-3 分别为 3 次 24 h 稳定性监测曲线。

图 1 大鼠经皮电阻仪 24 h 稳定性监测结果

Note. E1-3 shown the repeated 3 times respectively.

Figure 1 TER stability analysis results for 24 h

在 20 ~ 30 kΩ。两种大鼠皮片 TER 值 3 次重复试验的变化趋势一致。

2.2 TER 腐蚀性结果判定及真实性分析

采用 TER 方法对 12 种参考物质进行腐蚀性检测,综合考虑 TER 值、罗丹明 B 染料渗透量和肉眼观察皮片损伤结果,并分别用 OECD 指南^[4]和我国《化妆品安全技术规范》^[14]的判定标准进行判定,结果如表 1 和表 2 所示。Wistar 和 SD 大鼠检测阴性对照(双蒸水)TER 平均值分别为 18.36 kΩ 和 24.35 kΩ,符合 OECD 指南和安全技术规范中的参考数据(10 ~ 25 kΩ),阳性对照 10 mol/L 盐酸的 TER 平均值分别 3.93 kΩ 和 3.81 kΩ,均略高于 OECD 指南和安全技术规范的参考数据(0.5 ~ 1.0 kΩ)。

以 OECD 指南判定标准的结果显示,N,N-二甲基亚二丙基三胺、10% 氢氧化钾和辛酸在 Wistar 和 SD 大鼠的检测结果中均呈现假阴性;以《化妆品安全技术规范》的判定标准结果显示,4-甲硫基-苯甲醛以 Wistar 大鼠检测结果呈现假阳性,以 SD 大鼠检测结果呈现阴性。

2.3 两品系大鼠结果比较

将两品系大鼠用两种方案判定的结果进行方法真实性分析,并与这 12 种参考物质的实际皮肤腐蚀性数据^[15]进行 χ^2 检验对比(表 3),发现两品系大鼠使用 OECD 指南判定腐蚀性结果一致,灵敏性 50%,特异性 100%;两品系大鼠使用安全技术规范判定的结果中,以 SD 大鼠效能最高,特异性和敏感性均达到 100%,Wistar 大鼠灵敏性 100%,特异性 83.3%。两品系大鼠使用 OECD 指南和《化妆品安全技术规范》判定结果均无显著性差异($P>0.05$)。

两品系大鼠对同一个物质腐蚀性判定的结果基本一致,除 Wistar 大鼠以安全技术规范方法判定 4-甲硫基-苯甲醛为腐蚀性(假阳性)而 SD 大鼠判定为非腐蚀性外,其余物质的判定结论均一致。经对比,两品系大鼠采用同一种判定标准判定的腐蚀性结果没有显著的统计学差异($P>0.05$)。实验过程中观察发现,Wistar 大鼠的 TER 读数整体偏低,皮片初始的电阻值偏小,弃用的情况较多。综上,在本实验条件下,推荐使用 SD 大鼠进行经皮电阻试验。

表 1 Wistar 大鼠腐蚀性测试结果
Table 1 Results of skin corrosiveness in Wistar rats

		Wistar 大鼠经皮电阻试验结果					
受试物 Chemicals	CAS	参考 腐蚀性 ¹ Reference Corrosion	TER results			各判定程序判定的结果	
			TER (kΩ) (M ± sd, n≥3)	燃料渗透量 Dye content (μg/disc)	肉眼可 见损伤 ² Obvious Damage		
去离子水 Deionized water		NC	17. 25 ± 1. 85	13. 7 ± 4. 5	No	NC	NC
4-氨基-1,2,4-三氮唑 4-Amino-1,2,4-triazole	584-13-4	NC	16. 66 ± 2. 47	37. 75 ± 34. 25	No	NC	NC
丁子香酚 Eugenol	97-53-0	NC	12. 11 ± 2. 40	74. 55 ± 0. 37	No	NC	NC
溴乙基苯 Phenethyl bromide	103-63-9	NC	27. 61 ± 6. 85		No	NC	NC
四氯乙烯 Tetrachloroethylene	127-18-4	NC	8. 60 ± 2. 20	25. 10 ± 8. 1	No	NC	NC
异硬脂酸 Isostearic acid	2724-58-5	NC	40. 84 ± 7. 53		No	NC	NC
4-甲硫基-苯甲醛 4-(Methylthio) -benzaldehyde	3446-89-7	NC	11. 66 ± 2. 13	121. 69 ± 36. 78	No	NC	C
盐酸 HCL(10 M)	7647-01-0	C	2. 75 ± 1. 22	98. 09 ± 19. 57	Yes	C	C
N,N-二甲基亚二丙基三胺 N,N-Dimethyldipropylenetriamine	10563-29-8	C	8. 74 ± 0. 18	270. 79 ± 15. 99	No	NC	C
邻叔丁基苯酚 2-tert-Butylphenol	88-18-6	C	49. 21 ± 0. 96	648. 28 ± 20. 10	Yes	C	C
氢氧化钾 KOH(10%)	1310-58-3	C	6. 66 ± 0. 31	167. 51 ± 21. 22	No	NC	C
浓硫酸 H ₂ SO ₄ (10%)	7664-93-9	C	4. 84 ± 0. 37	76. 32 ± 50. 31	Yes	C	C
辛酸 Octanoic acid	124-07-02	C	11. 84 ± 0. 79	324. 49 ± 267. 86	No	NC	C
1,2-丙二胺 1,2-Propanediamine	78-90-0	Severe corrosive	7. 74 ± 0. 07	163. 24 ± 29. 13	Yes	C	C

注:¹:C:腐蚀性;NC:非腐蚀性;各受试物经皮腐蚀性为 UN GHS 目录中基于体内数据判定的结果^[15]。²:No:未观察到皮片损伤;Yes:观察到皮片损伤。
Note. ¹:C: Corrosion; NC: None corrosion; the corrosion were obtained from UN GHS catalog based on *in vivo* results ^[15]. ²: No:There is no obvious damage on skin disc; Yes:There is obvious damage on skin disc.

表 2 SD 大鼠腐蚀性测试结果
Table 2 Results of skin corrosiveness in SD rats

		SD 大鼠经皮电阻试验结果					
受试物 Chemicals	CAS	参考 腐蚀性 ¹ Reference Corrosion	TER results			各判定程序判定的结果 The results from different program	
			TER (kΩ) (M ± sd, n≥3)	燃料渗透量 Dye content (μg/disc)	肉眼可 见损伤 ² Obvious Damage		
			OECD	技术规范			
去离子水 Deionized water		NC	24. 35 ± 11. 02	8. 6 ± 1. 7	No	NC	NC
4-氨基-1,2,4-三氮唑 4-Amino-1,2,4-triazole	584-13-4	NC	20. 81 ± 9. 74	42. 7 ± 35. 7	No	NC	NC
丁香香酚 Eugenol	97-53-0	NC	22. 78 ± 11. 92		No	NC	NC
溴乙基苯 Phenethyl bromide	103-63-9	NC	23. 02 ± 1. 13		No	NC	NC
四氯乙烯 Tetrachloroethylene	127-18-4	NC	11. 69 ± 5. 43	33. 4 ± 21. 6	No	NC	NC
异硬脂酸 Isostearic acid	2724-58-5	NC	37. 14 ± 0. 27		No	NC	NC
4-甲基-苯甲醛 4-(Methylthio)-benzaldehyde	3446-89-7	NC	19. 55 ± 6. 04		No	NC	NC
盐酸 HCL (10 M)	7647-01-0	C	3. 81 ± 1. 17	60. 6 ± 3. 8	Yes	C	C
N,N-二甲基亚二丙基三胺 N,N-Dimethyldipropylenetriamine	10563-29-8	C	6. 93 ± 0. 47	169. 7 ± 30. 6	No	NC	C
邻叔丁基苯酚 2-tert-Butylphenol	88-18-6	C	32. 30 ± 12. 06	652. 7 ± 10. 8	Yes	C	C
氢氧化钾 KOH (10%)	1310-58-3	C	11. 81 ± 4. 65	135. 2 ± 63. 2	No	NC	C
浓硫酸 H ₂ SO ₄ (10%)	7664-93-9	C	11. 59 ± 2. 18	37. 7 ± 30. 4	Yes	C	C
辛酸 Octanoic acid	124-07-02	C	8. 01 ± 1. 59	563. 6 ± 42. 9	No	NC	C
1,2-丙二胺 1,2-Propanediamine	78-90-0	Severe corrosive	7. 91 ± 0. 86	119. 8 ± 32. 6	Yes	C	C

注：¹:C:腐蚀性;NC:非腐蚀性;各受试物经皮腐蚀性为 UN GHS 目录中基于体内数据判定的结果^[15]。²:No:未观察到皮片损伤;Yes:观察到皮片损伤。
Note. ¹:C: Corrosion; NC: None corrosion; the corrosion were obtained from UN GHS catalog based on *in vivo* results^[15]. ²: No: There is no obvious damage on skin disc;Yes: There is obvious damage on skin disc.

表 3 两品系大鼠经皮电阻试验结果各判定方案的真实性指标分析 (n = 6, %)
Table 3 Authenticity characteristic analysis for the two strains with the TER results using different program interpretations

品系 Strains	方案 Programs	假阳性率 False positive rate	假阴性率 False negative rate	灵敏性 Sensitivity	特异性 Specificity	χ ² -test *
Wistar	OECD	0	50	50	100	P = 0.05
	技术规范	16.7	0	100	83.3	P = 0.56
SD	OECD	0	50	50	100	P = 0.05
	技术规范	0	0	100	100	P = 1.00

注*：所有结果与各受试物参考腐蚀性数据^[15]进行比对。
Note. *. All results compared with the reference corrosive parameters of the tested substance.

3 讨论

OECD 指南^[4]和《化妆品安全技术规范》^[14]方法中对试验是否进行第二步罗丹明 B 染色步骤的要求略有不同:OECD 是以 5 kΩ 为界值,只要检测获得的 TER 值大于 5 kΩ,且肉眼观察皮片无损伤,则不需要经过染色直接判定为非腐蚀性;而安全技术规范中要求在 TER 值为 5 ~ 15 kΩ 且肉眼观察皮片未见明显损伤的,或 3 个平行样的 TER 值在界值(5、15 kΩ)上下波动的或肉眼可见皮片明显破损、变色、变硬等可疑情况,均需进行染色步骤的判定。本研究中,两品系大鼠均表现为使用化妆品安全技术规范判定时方法效能更高,说明进行罗丹明

B 染色可有效地提高对皮肤腐蚀性判定的准确性。
TER 方法腐蚀性判定界值与研究所使用的大鼠经皮电阻仪性能相关^[16],不同的大鼠经皮电阻仪其判定界值可能会改变,这点与 OECD 指南^[4]中指出的“如采用新的仪器检测,可能会改变判定界值,需要进一步验证”的描述一致。本研究中所使用的大鼠经皮电阻仪是配合《化妆品安全技术规范》方案设计,因此使用安全技术规范的方案判定效能更高。
OECD 指南及《化妆品安全技术规范》中均推荐使用 Wistar 大鼠,但原文中也说可以使用其他类似品系的大鼠。SD 大鼠自 1925 年由 Wistar 大鼠培育而成^[13],广泛应用于皮肤肿瘤、皮肤科药

物、皮肤病理等方面的研究,结合本研究的数据认为,SD 大鼠可代替 Wistar 大鼠进行 TER 检测,符合 OECD 指南及《化妆品安全技术规范》对动物体系的要求。

参考文献:

[1] 贺争鸣,李冠民,岳秉飞,等.我国开展动物实验替代方法工作的前景研究(三)——我国开展动物实验替代方法研究的思路及对策[J].中国比较医学杂志,2003,13(1):42-44.

[2] 贺争鸣,李冠民,岳秉飞,等.我国开展动物实验替代方法工作的前景研究(二)——我国动物实验替代方法研究的问题[J].中国比较医学杂志,2002,12(6):362-363.

[3] 李继平,贺争鸣,李冠民,等.我国开展动物实验替代方法工作的前景研究(一)——我国动物实验替代方法研究的现状[J].中国比较医学杂志,2002,12(4):236-238.

[4] OECD TG 430. OECD guideline for the testing of chemicals No 430. In Vitro Skin Corrosion; Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER) [S]. 2015.

[5] OECD TG 431. OECD guideline for the testing of chemicals Test No. 431; In vitro skin corrosion; reconstructed human epidermis (RHE) test method [S]. 2015.

[6] OECD TG 439. OECD guideline for the testing of chemicals Test No. 439; In Vitro Skin Irritation; Reconstructed Human Epidermis Test Method [S]. 2015.

[7] OECD TG 435. OECD guideline for the testing of chemicals Test No. 435; In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion [S]. 2015.

[8] OECD TG 404. OECD guideline for the testing of chemicals Test No 404. Acute Dermal Irritation/Corrosion [S]. 2002.

[9] Fentem J H, Botham P A. ECVAM's activities in validating alternative tests for skin corrosion and irritation[J]. Alternatives to Laboratory Animals Atla, 2002, 30 Suppl 2:61.

[10] ICCVAM. ICCVAM minimum performance standards; in vitro skin transcutaneous electrical resistance (TER) tests for skin corrosion [S]. 2003.

[11] 邱波,王艳,胡建廷,等. SD 大鼠与巴马小型猪的皮肤组织学比较[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(6):14-15.

[12] 章金涛,葛蓓蕾,朱奎成,等. SD 大鼠皮肤组织病理学观察[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(3):81-82.

[13] 王立辛,苏玉虹,韩喜彬,等. Wistar 大鼠和 SD 大鼠的遗传特征分析[J]. 畜牧与兽医, 2013, 45(12):57-61.

[14] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于将化妆品用化学原料离体皮肤腐蚀性大鼠经皮电阻和皮肤光变态反应 2 个试验方法纳入化妆品安全技术规范(2015 年版)的通告(2017 年第 136 号) [S/OL]. <http://www.sfdagov.cn/WS01/CL0087/176283.html>, 2017-8-15.

[15] UN GHS (2007). United Nations, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, Second revised edition, UN New York and Geneva, 2007 [W/OL]. Available at: [http://www.unecet.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev02/02files_e.html]

[16] 胡洁泉,杨杏芬,杨颖,等. 一种离体皮肤经皮电阻测量装置的研制 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2013, 19(6): 453-456.

[收稿日期] 2018-05-23