

松龄血脉康胶囊联合杞菊地黄丸对肝肾亏虚兼血瘀证老年高血压患者血管内皮功能的影响

郑艳¹, 林莘¹, 郑平¹, 叶明芳^{2*}

(1. 福州市中医院, 福州 350001; 2. 福建医科大学附属协和医院, 福州 350012)

[摘要] **目的:**探讨松龄血脉康胶囊联合杞菊地黄丸治疗老年高血压(肝肾亏虚兼血瘀证)患者的临床疗效及对血管内皮功能的影响。**方法:**将147例患者随机按数字表法分为西医组(74例)和联合组(73例)。西医组口服非洛地平缓释片,5~10 mg/次,1次/d;口服氯沙坦钾氢氯噻嗪片,1片/次,1次/d。联合组西药治疗同西医组,并加服松龄血脉康胶囊,2粒/次,3次/d;杞菊地黄丸,9 g/次,2次/d。两组疗程均为12周。监测治疗前后血压水平,计算血压达标率;采用彩色多普勒超声诊断仪测量治疗前后肱动脉介导内皮依赖性舒张功能(FMD);采用全自动动脉硬化测定仪检测治疗前后脉搏波传导速度(PWV),包括踝臂动脉(baPWV)和颈股动脉(cfPWV);进行治疗前后中医证候评分;检测治疗前后一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1),血管性血友病因子(vWF)和P-选择素等血管内皮损伤循环标志物。**结果:**治疗后联合组血压疗效总有效率为95.89%,高于西医组的86.49%($P < 0.05$);治疗后联合组血压达标率为68.49%,高于西医组的51.35%($P < 0.05$);治疗后联合组SBP,DBP水平均低于西医组,中医证候评分低于西医组($P < 0.01$);治疗后联合组FMD高于西医组($P < 0.01$),baPWV和cfPWV低于西医组($P < 0.01$);治疗后联合组ET-1,vWF和P-选择素水平均低于西医组,NO水平高于西医组($P < 0.01$)。**结论:**松龄血脉康胶囊联合杞菊地黄丸治疗老年高血压患者能进一步的控制血压水平,改善肝肾亏虚,兼血瘀证症状,提高血压的达标率,并能改善血管内皮功能,有利于降低心脑血管疾病发生的风险。

[关键词] 高血压;老年;松龄血脉康胶囊;杞菊地黄丸;血管内皮功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)18-0164-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016180164

Effects of Songling Xuemaikang Capsule Combined with Qiju Dihuang Pill on Vascular Endothelial Function in Patients with Elderly Hypertension with Deficiency of Liver and Kidney and Internal Static Blood Obstruction

ZHEN Yan¹, LIN Zi¹, ZHENG Ping¹, YE Ming-fang^{2*}

(1. Fuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350001, China;

2. Union Medical College Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350012, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Songling Xuemaikang capsule combined with Qiju Dihuang pill in treating elderly hypertension (deficiency of liver and kidney and internal static blood obstruction) and investigate its effects on vascular endothelial function. **Method:** One hundred and forty-seven patients were randomly divided into western medicine group (74 cases) and combination group (73 cases) by random number table. Patients in western medicine group took felodipine sustained release tablets, 5-10 mg/time, 1 time/day, losartan potassium and hydrochlorothiazide tablets, 1 tablet/time, 1 time/day. Based on the treatment in western medicine group, patients in combination group added Songling Xuemaikang capsule (2 capsules/time, 3 times/day) combined with Qiju Dihuang pill (9 g/time, 2 times/day). The treatment course was 12 weeks for

[收稿日期] 20160401(122)

[基金项目] 福州市卫生系统科技计划项目(2013-S-W18)

[第一作者] 郑艳, 硕士, 副主任医师, 从事中西医结合心脑血管疾病的防治工作, Tel:13365910160, E-mail: fzyzyzhengyan@163.com

[通讯作者] *叶明芳, 硕士, 从事中西医结合心脑血管疾病的防治工作, Tel:13960818759, E-mail: xieheyemingfang@126.com

both groups. Before and after treatment, levels of blood pressure were detected to calculate the blood pressure compliance rate, flow-mediated dilation (FMD) was assessed by color doppler ultrasound diagnostic system in brachial artery both before and after treatment; pulse wave velocity (PWV) including brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and carotid-femoral artery PWV (cfPWV) was detected by automatic arteriosclerosis detector both before and after treatment, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were graded, levels of nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), von Willebrand factor (vWF) and P-selectin were also detected both before and after treatment. **Result:** The total effective rate for blood pressure in combination group was 95.89% after treatment, higher than 86.49% in western medicine group ($P < 0.05$). Blood pressure compliance rate was 68.49% in combination group higher than 51.35% in western medicine group ($P < 0.05$). After treatment, levels of SBP, DBP, baPWV, cfPWV, ET-1, vWF and P-selectin and TCM syndrome scores in combination group were lower than those in western medicine group ($P < 0.01$), and levels of FMD and NO were higher than those in western medicine group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Songling Xuemaikang capsule combined with Qiju Dihuang pill can control blood pressure level, ameliorate the symptoms of liver and kidney deficiency and blood stasis, improve vascular endothelial function, and reduce the risk of cardiovascular diseases in treatment of elderly hypertension.

[**Key words**] hypertension; elderly; Songling Xuemaikang capsule; Qiju Dihuang pill; vascular endothelial function

老年高血压是高血压患者中的特殊群体,该类患者血压特点具有盐敏感性增加、单纯收缩期高血压 (ISH) 多、动脉僵硬度增加、白大衣高血压发生增加、脉压增大,血压波动大等,容易出现合并症 (如糖尿病、高脂血症)、并发症多,心、脑、肾等靶器官损害的危险增加,心脑血管病的发生率、死亡率高^[1]。对这类患者治疗目标是最大限度地降低心血管并发症及发生死亡的总体危险,积极而平稳地进行降压治疗,通过降压控制危险因素及逆转靶器官损害^[2]。血管内皮功能是参与血压调节重要机制,血管内皮细胞能分泌一氧化氮 (NO),内皮素-1 (ET-1) 等以调节血管的收缩和舒张反应;能分泌前列环素 I₂ (PGI₂),血管性血友病因子 (vWF) 等维持凝血和纤溶系统之间的动态平衡,能分泌促血管平滑肌细胞增殖物质 ET 和抑制物质 NO,维持血管的增殖平衡;能促进血细胞与内皮细胞的黏附,调节炎症反应等等,高血压引起内皮功能紊乱的最重要特征是内皮依赖性舒张功能 (FMD) 减退^[3]。研究显示随着年龄增加,FMD 减退,大动脉僵硬度明显增加,老年高血压患者血清血管紧张素 II (AngII), ET-1,血管内皮生长因子等水平增高,NO 水平显著下降^[4-5],这些因素是导致该类患者血压特点的主要原因。

中医药对本病的研究逐渐深入,认为其病位主要在下焦肾、肝,阴虚或气阴两虚为主,乃人至老年,精衰血少,脏气虚衰,升降失调,阴亏于下,虚阳亢于上;脏器虚损、机能失调,痰瘀内生,形成虚实夹杂的病机特点^[6]。松龄血脉康胶囊平肝潜阳、荣养阴血、

活血化瘀、镇心安神的功效,适用于肝阳上亢所致的头痛,眩晕,心悸,失眠,耳鸣健忘治疗;杞菊地黄丸滋肾养肝,用于肝肾阴亏,眩晕耳鸣等。笔者将松龄血脉康胶囊联合杞菊地黄丸用于老年高血压肝肾亏虚,兼血瘀证患者有较好的临床效果,同时观察了二药对该类患者血管内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共入选福州市中医院心内科和福建医科大学附属协和医院心内科 2013 年 7 月—2015 年 6 月的 160 例符合要求的患者,随机按数字表法分为西医组和联合组各 80 例。西医组男 47 例,女 33 例;年龄 65 ~ 73 岁,平均 (67.5 ± 7.2) 岁;病程 5 ~ 13 年,平均 (8.9 ± 4.6) 年;高血压分级^[7]: I 级 26 例,II 级 37 例,III 级 17 例;合并症:高脂血症 49 例,冠心病 34 例,糖尿病 40 例。联合组男 45 例,女 35 例;年龄 65 ~ 75 岁,平均 (68.1 ± 7.9) 岁;病程 4 ~ 15 年,平均 (9.3 ± 4.9) 年;高血压分级: I 级 25 例,II 级 36 例,III 级 19 例;合并症:高脂血症 47 例,冠心病 36 例;糖尿病 44 例。在观察期间,西医组和联合组分别有 6 例和 7 例失访问、脱落,最终西药组完成 74 例和联合组完成 73 例。两组患者年龄、性别、病程、高血压分级和合并症等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[7] ①年龄 ≥ 65 岁;②3 次不同日收缩压 (SBD) ≥ 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 (DBP) ≥ 90 mmHg;③若 SBD ≥

140 mmHg, DBP < 90 mmHg, 则定义为单纯收缩期高血压 (ISH)。

1.2.2 肝肾亏虚兼血瘀证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。主证:头痛,眩晕,耳鸣,腰膝酸软。次证:神疲乏力,夜尿增多,心悸,胸闷,失眠,面唇紫暗,舌瘀点或瘀斑,舌下脉络青紫;脉细或沉或弦涩。主证具备 2 项结合次证 2 项均可明确诊断。

1.3 纳入标准 ①符合老年原发性高血压诊断;②年龄 65 ~ 75 岁;③符合肝肾亏虚兼血瘀证辨证者;④高血压分级 I ~ III 级;⑤患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①各种继发性高血压、高血压急症、高血压危象和恶性高血压患者;②心肌梗死、脑梗、脑出血等心脑血管疾病急性期患者;③出现高血压严重合并症者;④合并其他系统严重疾病需要紧急治疗者;⑤精神病及肿瘤患者;⑥采用方案规定之外药物,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 西医组口服非洛地平缓释片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 H20030415), 5 ~ 10 mg/次, 1 次/d; 氯沙坦钾氢氯噻嗪片(苏州东瑞制药有限公司, 国药准字 H20083009), 1 片/次, 1 次/d, 口服。联合组西药治疗同西医组, 并加服松龄血脉康胶囊(成都康弘制药有限公司, 国药准字 Z10960023) 2 粒/次, 3 次/d; 杞菊地黄丸(广东华天宝药业集团有限公司, 国药准字 Z44023580), 9 g/次, 2 次/d, 口服。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标 ①血压水平, 监测治疗前后血压水平, 计算血压达标率, SBP < 150 mmHg, 视为血压达标。②肱动脉介导内皮依赖性舒张功能(FMD), 采用美国 HD 6000 型彩色多普勒超声诊断仪于治疗前后进行检测, 检测方法参考文献[8]进行。FMD = (D₁ - D₀)/D₀ × 100%, D₀ 为基础血管内径, D₁ 为内皮依赖性血管舒张内径。③脉搏波传导速度(PWV), 采用日本欧姆龙公司全自动动脉硬化测定仪检测, 检测部位为踝臂动脉(baPWV)和颈股动脉(cfPWV), 治疗前后各检测 1 次。④中医证候评分, 参照《中药新药临床指导原则》, 症状根据无、

轻、中、重分别记录 0, 1, 2, 3 分; 治疗前后各评价 1 次。⑤血管内皮损伤循环标志物, 包括 NO, ET-1, vWF 和 P-选择素等指标, 其中 NO 采用改良硝酸盐还原法检测, P-选择素, ET-1 采用放免法检测, vWF 采用酶联免疫吸附测定法, 试剂盒(上海生科医药生物科技公司, 批号 201506A04)。各检测 1 次。

1.7 疗效评定标准 参照《中药新药临床指导原则》制定标准。显效:舒张压下降 10 mmHg 以上, 并达到正常范围;或舒张压虽未降至正常但已经下降 20 mmHg 以上。有效:舒张压下降 10 mmHg 以内, 但已达到正常范围;或舒张压较前下降 10 ~ 19 mmHg, 但未达到正常范围;或收缩压较前下降 30 mmHg 以上。无效:未达到以上标准。

1.8 统计学处理 数据统计采用 SPSS 19.0 统计软件分析, 计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后组间采用 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 *P* < 0.05 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床血压疗效比较 治疗后联合组血压疗效总有效率为 95.89%, 高于西医组的 86.49% (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者临床血压疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy on blood pressure between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
西医	74	36	28	10	86.49
联合	73	40	30	3	95.89 ¹⁾

注:与西医组比较¹⁾ *P* < 0.05。

2.2 两组患者血压达标率比较 西医组 38 例患者血压达标, 达标率为 51.35%, 联合组 50 例患者达标, 达标率为 68.49%, 联合组血压达标率高于西医组 (*P* < 0.05)。

2.3 两组患者治疗前后血压水平和中医证候评分比较 治疗后两组患者 SBP, DBP 水平和中医证候评分均明显下降 (*P* < 0.01), 治疗后联合组 SBP, DBP 水平及中医证候评分均低于西医组 (*P* < 0.01), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血压水平和中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood pressure level and scores of traditional Chinese medicine syndrome in two groups before and after treatment

组别	时间	例数	SBP/mm Hg	DBP/mm Hg	中医证候/分
西医	治疗前	74	184.2 ± 10.7	98.3 ± 6.8	24.4 ± 6.2
	治疗后		155.1 ± 8.1 ¹⁾	90.6 ± 5.9 ¹⁾	11.5 ± 3.1 ¹⁾
联合	治疗前	73	185.9 ± 9.8	99.2 ± 7.4	23.7 ± 5.9
	治疗后		148.3 ± 7.7 ^{1,2)}	85.8 ± 5.2 ^{1,2)}	6.2 ± 2.4 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ *P* < 0.01; 与西医组治疗后比较²⁾ *P* < 0.01 (表 3, 4 同)。

2.4 两组患者治疗前后 FMD, baPWV 和 cfPWV 变化情况比较 治疗后两组患者 FMD 均较治疗前提高 ($P < 0.01$), baPWV 和 cfPWV 均较治疗前明显减

慢 ($P < 0.01$), 治疗后联合组 FMD 高于西医组 ($P < 0.01$), baPWV 和 cfPWV 均低于西医组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 FMD, baPWV 和 cfPWV 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of FMD, baPWV and cfPWV in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FMD/%	baPWV/cm·s ⁻¹	cfPWV/cm·s ⁻¹
西医	74	治疗前	5.57 ± 0.91	1 625.7 ± 203.1	1 017.6 ± 113.4
		治疗后	6.68 ± 0.77 ¹⁾	1 436.4 ± 182.5 ¹⁾	884.2 ± 95.3 ¹⁾
联合	73	治疗前	5.63 ± 0.88	1 662.8 ± 214.6	1 039.5 ± 118.3
		治疗后	7.76 ± 0.95 ^{1,2)}	1 107.3 ± 179.3 ^{1,2)}	716.9 ± 82.2 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后 ET-1, NO, vWF 和 P-选择素水平变化情况比较 治疗后两组患者 ET-1, vWF 和 P-选择素水平均明显下降, NO 水平显著升高

($P < 0.01$), 治疗后联合组 ET-1, vWF 和 P-选择素水平均低于西医组, NO 水平高于西医组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 ET-1, NO, vWF 和 P 选择素水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of NO, ET-1, vWF and P-selectin in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	vWF/%	P 选择素/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
西医	治疗前	74	44.18 ± 5.93	86.75 ± 12.84	177.51 ± 16.72	49.38 ± 7.62
	治疗后		58.61 ± 10.27 ¹⁾	73.68 ± 9.94 ¹⁾	155.49 ± 13.82 ¹⁾	33.21 ± 6.53 ¹⁾
联合	治疗前	73	45.37 ± 6.42	89.61 ± 13.12	180.63 ± 17.89	48.69 ± 7.90
	治疗后		67.05 ± 12.64 ^{1,2)}	64.51 ± 9.09 ^{1,2)}	136.77 ± 12.49 ^{1,2)}	25.19 ± 6.34 ^{1,2)}

3 讨论

随着我国人口老龄化的到来,高血压作为最常见的一种慢性非传染性疾病正严重威胁患者的健康。 ≥ 60 岁的高血压患病率为 49.1%,随着我国老年化社会的到来,这个数还在不断上升。SBP, DBP 与心脑血管疾病的风险呈连续、独立和直接正相关关系,同时伴随糖尿病、肥胖、血脂异常等其他危险因素数目的增加,其导致的总心血管病发病危险也显著增加^[7,9],因此采取积极的措施控制患者的血压水平及其他危险因素具有重要临床意义。

如前所述血管内皮功能损伤是高血压重要的发病机制,血管内皮细胞具有内分泌、旁分泌和自分泌的功能,能调节血管紧张性、血液的流动、管壁的炎症修复和平滑肌细胞增殖等作用,内皮功能的破坏对高血压的发生、发展起着重要作用,而血压升高会加重血管内皮功能的损伤,内皮功能损伤还会加速心脑血管疾病并发症的出现^[3,10]。西医降压药物种类繁多,包括钙拮抗剂(CCB),血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI),血管紧张素受体阻断剂(ARB)和 β 受体阻滞剂等降压药物均具有改善血管内皮功能,防止高血压对血管内皮功能损伤的作用^[3]。

因体质、精神、饮食、七情、劳欲等多种因素长期交互作用导致的结果,阴阳偏衰、禀赋不足、脏腑亏损特别是肝肾不足,是本病发生的基础,痰浊瘀血内生是主要的病理产物。证候流行病学调查显示,阴虚阳亢、肝肾阴虚、痰湿壅盛和气阴两虚是其中最主要的 4 个证型,瘀血阻络是最主要的兼症^[9]。因此临床对于肝肾亏虚兼血瘀型老年高血压患者,滋补肝肾治其标,平肝潜阳、活血化浊以治其标实^[10]。杞菊地黄丸出自《医级·卷八》,方中熟地黄滋阴补肾、填精益髓,山茱萸补养肝肾、涩精,山药补益脾阴、固肾,茯苓健脾淡渗利湿,牡丹皮清泻虚热,加入枸杞子和菊花以滋补肾阴、清热平肝,共奏补肾益精,养肝明目之效。临床单独或辅助用于肝肾失调相关高血压的治疗,可显著改善患者中医证候表现,且安全^[11]。松龄血脉康胶囊由鲜松叶,葛根,珍珠层粉组成,其中鲜松叶养血荣肝、镇心安神、活血化瘀,葛根解肌、通络,珍珠层粉安神清心、平肝潜阳、定惊清热。适用于肝阳上亢所致的头痛,眩晕,急躁易怒,心悸,失眠,颈项强痛,口苦口干,耳鸣健忘;高血压、高血脂症等心脑血管疾病见上述症状者。

本组资料显示治疗后联合组 SBP, DBP 水平均低于西医组,中医证候评分低于西医组;血压疗效总

有效率为95.89%,高于西医组的86.49%;血压达标率为68.49%,高于西医组51.35%,均提示了在西医治疗的基础上,加用松龄血脉康胶囊联合杞菊地黄丸治疗老年高血压患者,能进一步的控制血压水平,减轻肝肾亏虚,兼血瘀型症状,提高血压的达标率,临床疗效优于单纯西医治疗。

肱动脉FMD已得到广泛运用,是公认的无创性检测血管内皮功能的金指标,且简便可靠,可重复检测。PWV是目前经典的检测大动脉弹性的方法,PWV值越大,表示动脉顺应性越差,僵硬程度越大;反之,动脉僵硬程度低,顺应性好^[3]。本组资料显示治疗后联合FMD高于西医组,baPWV和cfPWV低于西医组,提示了杞菊地黄丸联合松龄血脉康胶囊能改善了患者的血管内皮功能,提高了血管的顺应性。

ET-1/NO是反映血管皮功能的一对最常用循环标志物,前者具有强烈、持久的缩血管作用和促神经内分泌的作用,后者能舒张血管,还能抑制血小板凝聚,高血压患者ET-1水平升高的幅度在一定程度上反映了内皮受损的程度^[12]。vWF主要由内皮细胞合成,参与凝血和血小板黏附过程,是反映血小板活化和血管壁损伤的特异指标之一^[3]。P-选择素是反映血小板激活状态最敏感的指标,介导白细胞的黏附和聚集,它与血管生成关系密切,反映是内皮细胞增殖^[3]。本组资料显示治疗后联合组ET-1,vWF和P-选择素水平低于西医组,NO水平高于西医组,提示了松龄血脉康胶囊联合杞菊地黄丸的使用能调节老年高血压患者内皮损伤循环标志物水平,明显的改善了血管功能,有利于降低该类患者心脑血管疾病的危险因素。

综上,在常规西医治疗的基础上,松龄血脉康胶囊联合杞菊地黄丸治疗老年高血压(肝肾亏虚兼血瘀证)患者能进一步的控制血压水平,提高血压的达标率,能改善肝肾亏虚兼血瘀症症状;并能

改善血管内皮功能,从而有利于降低心脑血管疾病发生的风险。

[参考文献]

- [1] 刘凯,冯佳越,陈晓平.老年高血压研究进展[J].华西医学,2012,27(11):1725-1728.
- [2] 中华医学会老年医学分会,中国医师协会高血压专业委员会.老年人高血压特点与临床诊治流程专家建议[J].中华老年医学杂志,2014,33(7):689-701.
- [3] 陶军.高血压与血管内皮功能[J].中国实用内科杂志,2009,29(9):783-787.
- [4] 吴雅利,雷梦觉,刘秋玲,等.单纯收缩期高血压病人年龄与血管内皮功能对大动脉僵硬度的影响[J].中华高血压杂志,2008,16(8):704-706.
- [5] 李秀强.老年高血压水平与血管内皮功能相关指标的关系研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(5):625-627.
- [6] 侯丕华,陈改玲,谷万里,等.老年高血压病中医证型分布规律及相关因素分析[J].中国中西医结合杂志,2014,34(5):536-540.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南(2010)[J].中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616.
- [8] 张一颖,张丽丽,申鹏飞,等.血管内皮及其分泌因子在血压调节中作用机制[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(3):60-64.
- [10] 侯丕华,陈改玲,谷万里,等.老年高血压病中医证型分布规律及相关因素分析[J].中国中西医结合杂志,2014,34(5):536-540.
- [11] 周晓妍,汪元元,王保和,等.中医药治疗老年高血压进展[J].云南中医中药杂志,2012,33(3):64-67.
- [12] 毛文星,李冰,王志梅,等.氧化应激、血管内皮功能障碍与高血压[J].现代生物医学进展,2014,14(19):3770-3774.

[责任编辑 何希荣]