

# 复方丹参滴丸干预冠心病血瘀证凋亡相关基因临床分析

杨戈<sup>1</sup>, 姜燕<sup>2</sup>, 李军<sup>1</sup>, 邢雁伟<sup>1</sup>, 李小强<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;

2. 天士力制药集团股份有限公司生物研究中心, 天津 300402)

**[摘要]** **目的:**研究复方丹参滴丸干预冠心病血瘀证凋亡相关基因,寻找复方丹参滴丸干预 CHD 血瘀证的有效靶点。

**方法:**通过中西医结合病证临床研究,用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法,观察常规治疗对照组治疗前后和复方丹参滴丸治疗组治疗前后凋亡相关基因的变化。**结果:**治疗组治疗后 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2) Associated Transcription Factor1(BCLF1) mRNA 表达显著降低( $P < 0.01$ ),凋亡相关基因(Bcl-2 associated X protein, Bax) mRNA 表达有降低趋势,两组治疗前后 Bcl-2 和凋亡信号转导分子(Cysteine aspartate specific protease-3, Caspase-3) mRNA 表达无明显差异。**结论:**复方丹参滴丸治疗后冠心病血瘀证患者相关基因凋亡相关转录因子 BCLF1 mRNA 表达显著减弱,凋亡相关基因 Bax mRNA 表达受到抑制,复方丹参滴丸可能通过调控细胞凋亡相关基因的表达,对冠心病血瘀证患者发挥治疗保护作用。

**[关键词]** 冠心病; 血瘀证; 凋亡; 相关基因; 复方丹参滴丸

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)20-0153-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2016200153

## Effect of Compound Danshen Dropping Pills in Interfering Apoptosis-related Genes of Coronary Heart Disease with Blood Stasis Syndrome

YANG Ge<sup>1</sup>, JIANG Yan<sup>2</sup>, LI Jun<sup>1</sup>, XING Yan-wei<sup>1</sup>, LI Xiao-qiang<sup>2</sup>

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100053, China;

2. Tianjin Tasly Group, Tianjin 300402, China)

**[Abstract]** **Objective:** In previous studies, we had screened and verified the relevant genes of coronary heart disease (CHD) with syndrome of blood stasis (SBS). Relevant genes of CHD with SBS were studied to reveal the pathobiology, and discover effective targets of DSP (compound Danshen dropping pills) in interfering CHD with SBS. **Method:** Reverse transcription-PCR was used to study the effect of DSP in interfering relevant genes and its clinic effect on CHD with SBS. **Result:** After treatment with DSP, the mRNA expression of BCLF1 (Bcl-2 associated transcription factor 1) decreased obviously ( $P < 0.01$ ), and the mRNA expression of Bax (Bcl-2 associated X protein) showed a downward trend. But the mRNA expressions of Bcl-2 (B cell lymphoma/leukemia-2) and Caspase-3 (cysteine aspartate specific protease-3) had no difference before and after the treatment. **Conclusion:** The study proves that DSP can significantly reduce the mRNA expression of BCLF1 of relevant genes of CHD with SBS, and inhibit the mRNA expression of Bax. It treats CHD with SBS by regulating expressions of apoptosis-related genes of coronary heart disease with blood stasis syndrome.

**[Key words]** coronary heart disease (CHD); syndrome and blood stasis, apoptosis; relevant genes; compound Danshen dropping pills

**[收稿日期]** 20160617(001)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30672765);北京市自然科学基金项目(7062058);博士后科学基金项目(20060390587)

**[第一作者]** 杨戈,博士,副主任医师,从事中西医结合心脑血管病防治的临床与实验研究, Tel: 010-88001122, E-mail: dr\_yangge@sina.com

冠心病被世界卫生组织列为难治性疑难病之一。冠心病是多因素、多基因相关的疾病。血瘀证在冠心病发病中占有突出比例。冠心病血瘀证是中西医结合病证结合临床研究的热点。随着基因科学技术的成熟,微观辨证分型已经可从基因表达谱的比较分析得以实现。获取大量与“病证”相关的基因,并用临床有效方药干预,将其表达调控到正常,对指导临床用药具有重要作用。近年研究中,冠心病或冠心病血瘀证与基因相关研究多见于动物实验或细胞实验,临床研究较少。实验研究终将需要临床验证,虽然临床研究的依从性和稳定性相对受限,本课题组做了大胆尝试<sup>[1]</sup>。与载脂蛋白 E 及其多态性<sup>[2]</sup>,血小板膜蛋白 GP II b-III a, GP I b 基因多态性等一些基因与冠心病血瘀证相关性研究较多,PCR 技术结合反向 Northern 方法和基因芯片技术的运用使冠心病血瘀证相关基因的研究迅速发展,但是在这方面中医药干预冠心病血瘀证筛选相关基因之后再临床验证研究的并不多见。

复方丹参滴丸组方源于 1990 年版《中国药典》一部复方丹参片,由丹参、三七和冰片组成,为天津天士力股份有限公司生产的中药复方制剂创新剂型产品,是目前治疗 CHD 公认有效的药物。本研究是在前期工作已经筛查并验证冠心病血瘀证相关基因的基础上,利用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)观察复方丹参滴丸干预冠心病血瘀证相关基因,以期揭示活血化瘀药治疗冠心病血瘀证疗效发挥的分子物质基础<sup>[3-4]</sup>。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2004 年 12 月—2006 年 6 月来自中国中医科学院西苑医院门诊及住院部的 62 例冠心病心绞痛患者,依照入选顺序随机分为两组,对照组 30 例,治疗组 32 例(其中 1 例因搬迁住址脱落,1 例主动放弃继续观察,实际观察病例 30 例),两组患者性别、年龄、分型及心绞痛分级(参照 1979 年中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会《冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准》中冠心病心绞痛症状分级标准),比较均无显著性差异,具有可比性。一般资料见表 1。

表 1 两组患者一般情况

Table 1 Comparison of general data of both groups

组别	性别/例		年龄( $\bar{x} \pm s$ ) /岁	分型/例			心绞痛分级/例		
	男	女		劳累	自发	混合	轻度	中度	重度
对照	18	12	55.57 ± 9.05	13	9	8	19	8	3
治疗	21	9	58.74 ± 8.56	11	10	9	18	10	2

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准参照国际心脏病学会和协会及世界卫生组织(WHO)临床命名标准化联合专题组的报告制订的标准<sup>[5]</sup>,并经冠脉造影证实有冠状动脉狭窄或堵塞。血瘀证诊断标准参照第二届全国活血化瘀研究学术会议制定的标准<sup>[6]</sup>。并根据冠心病的临床证候特征,制定适合本研究的具体血瘀证诊断标准,主要条件,具备胸痛、痛有定处;舌质紫黯或瘀斑;脉弦、细、涩、结代。次要条件,除主要条件外,伴有第二次全国活血化瘀研究学术会议制定的标准中血瘀证其他依据。判断方法,≥主要条件 2 项,或 ≥ 主要条件 1 项兼次要条件 2 项。

**1.3 纳入标准** 符合冠心病血瘀证的诊断标准;年龄 40 ~ 75 岁;近两周内未使用溶栓、抗凝、扩冠及活血化瘀药物;患者或家属签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①血压剧烈波动控制不佳者;②重度心肺功能不全者;③重度心律失常者;④肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者;⑤主动脉夹层及出血性疾病者;⑥孕妇或哺乳期的妇女;⑦其他能干扰试验完成或能影响对结果解释的主要疾病或因素。

**1.5 治疗方法** 对照组口服硝酸异山梨酯片(消心痛,华北制药股份有限公司,国药准字 H13022410,5 mg/片)10 mg,3 次/d;酌情加用盐酸普萘洛尔片(心得安,山西云鹏制药有限公司,国药准字 H14020768,10 mg/片)10 mg,3 次/d;阿司匹林肠溶片(沈阳澳华制药有限公司,国药准字 H10960304,50 mg/片),50 mg,3 次/d。治疗组在常规治疗基础上加服复方丹参滴丸(天津天士力制药股份有限公司,国药准字 Z10950111,27 mg/粒),10 粒/次,3 次/d。两组均观察 4 周,治疗期间心绞痛发作均可临时含服硝酸甘油片。

## 1.6 基因检测方法

**1.6.1 试剂及仪器** 红细胞裂解液,Trizol Reagent (Gibcobl 公司,批号 15596-013),MMLV 逆转录酶,25 mol · L<sup>-1</sup> Mg<sup>2+</sup>,Taq 酶,dNTPs,PCR preps DNA purification system Kit,Rnase inhibitor (Promega 公司,批号均为 43252H601);DNA purification Kit(Bio-Rad 公司,批号 15366-021);DEPC,RNase H,X-gal (Invitrogen 公司,批号均为 1317025);Oligo(dT)12-18Primer(Clontech 公司,批号 12396-020);在 GeneBank 中查找目的基因的 mRNA 序列,应用 xPrimer 软件设计引物,引物序列由北京赛百盛基因技术有限公司合成。 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)(302 bp):上游 5'-GAGCAAGAGAGGCA TCCTGA-3',下游 5'-AGGCATACAGGGACAACACA-3';B 淋巴细胞瘤-

2(Bcl-2) 相关转录因子(BCLAF1)(255 bp): 上游 5'-CTCCAGGGAATCCAGTGGATC-3', 下游 5'-GTT CCTCGTGGTCCGCTA ACT-3'; 半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)(151bp): 上游 5'-TTTTTCAGAGG GGATCGTTG-3', 下游 5'-CGGCCTCCACTGGTATTTT A-3'; Bcl 相关 x 蛋白(Bax)(246 bp): 上游 5'-TTTGCTCAGGGTTTCATCC-3', 下游 5'-CAGTTGAA GTTGCCGTCAGA-3'; Bcl-2(236 bp): 上游 5'-GGATGCCTTTGTGGAAGTGT-3', 下游 5'-AGCCTGC AGCTTTGTTTCAT-3'。DY-A 型电泳仪(上海康达电子仪器厂)。

**1.6.2 RT-PCR 测定 BCLF1, Bax, Bcl-2, Caspase-3 mRNA 的表达**<sup>[3,4]</sup> 对入选的两组病例于治疗前后分别运用负压抽血器抽取外周血 10 mL, EDTA 抗凝, 4℃ 保存。经过裂解红细胞, 裂解白细胞, 液相分离, 沉淀 RNA, RNA 洗盐, 重新溶解 RNA, 55~60℃ 放置样品 10 min 促溶解。将提取好的总 RNA -70℃ 保存。总 RNA 凝胶电泳鉴定后, 各组分别混匀并定量, 按试剂盒说明加样进行逆转录合成 cDNA。根据目的基因及扩增条件进行扩增。PCR 扩增反应条件: 95℃ 5 min, 94 变性 30 s, 55℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 30 个循环, 72℃ 终末延伸 7 min, 实验重复 3 次。PCR 反应结束, 取目的基因与内参基因扩增产物 5 μL, 采用 1.25% 琼脂糖凝胶进行水平电泳, 5 V·cm<sup>-1</sup> 稳压电泳 1 h, 紫外灯下观察。应用 LEICA Q500IW 型图像分析系统进行图像扫描分析。

**1.7 心绞痛、心电图疗效及硝酸甘油消耗量检测** 两组治疗结束后, 参照《中药新药临床研究指导原则》, 检测两组患者心绞痛、心电图疗效, 并对硝酸甘油的消耗量进行统计。

**1.8 统计学处理** 采用 SPSS 10.0 统计软件, 所有计量数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用方差分析及 *t* 检验。治疗组自身前后对照采用配对 *T* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者心绞痛疗效比较** 对照组显效、有效、无效例数分别为 5, 16, 9 例, 总有效率为 70.00%; 复方丹参滴丸组依次为 6, 19, 5 例, 总有效率为 83.33%。两组疗效经 Ridit 综合分析, 治疗组疗效优于对照组(*P* < 0.05)。见表 2。

**2.2 两组患者心电图疗效比较** 两组治疗后心电图均有轻度改善, 组间比较无明显差异。

**2.3 两组患者硝酸甘油消耗量比较** 两组治疗后

表 2 两组患者心绞痛疗效比较

Table 2 Comparison of angina pectoris curative effect between two groups

组别	显效率 / 例 (%)	有效率 / 例 (%)	无效率 / 例 (%)	总有效率 / %
对照	5 (16.66)	16 (53.33)	9 (30.00)	70.00
治疗	6 (20.00)	19 (63.33)	5 (16.66)	83.33 <sup>1)</sup>

注: 与对照组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05。

硝酸甘油消耗量均明显减少 (*P* < 0.05), 组间比较无明显差异。见表 3。

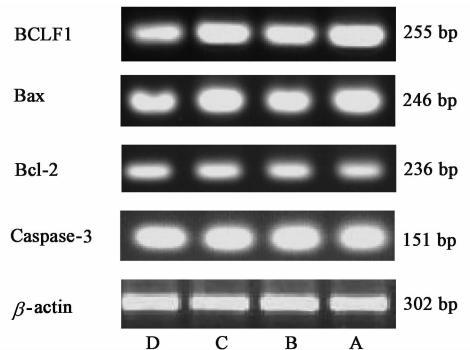
表 3 两组治疗前后硝酸甘油消耗量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of nitroglycerin consumption before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ ) 片/周

组别	服用例数	治疗前	治疗后
对照	17	5.87 ± 1.39	2.98 ± 1.01 <sup>1)</sup>
治疗	19	5.56 ± 1.27	2.01 ± 1.76 <sup>1)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05。

**2.4 两组患者 Bcl-2 相关转录因子 1, Bax, Bcl-2, Caspase-3 mRNA 表达的比较** 与本组治疗前比较, 两组 Bcl-2 相关转录因子 1 mRNA 表达治疗后均显著降低 (*P* < 0.01); 与对照组治疗后比较, 治疗组治疗后 Bcl-2 相关转录因子 1 mRNA 表达明显降低 (*P* < 0.05)。与本组治疗前比较, 两组 Bax mRNA 表达治疗后均明显降低 (*P* < 0.05); 与对照组治疗后比较, 治疗组治疗后 Bax mRNA 表达有降低趋势, 没有显著差异。与本组治疗前比较, 两组治疗后 Bcl-2, Caspase-3 mRNA 表达没有明显差别; 与对照组治疗后比较, 治疗组治疗后 Bcl-2, Caspase-3 mRNA 表达没有明显差别。见图 1, 表 4。



A. 对照组治疗前; B. 对照组治疗后; C. 治疗组治疗前; D. 治疗组治疗后

图 1 两组患者治疗前后 BCLF1, Bax, Bcl-2, Caspase-3 mRNA 表达电泳

Fig. 1 Electrophoresis of level of BCLF1, Bax, Bcl-2, Caspase-3 mRNA in both groups pretherapy and post-treatment

表 4 两组患者治疗前后 BCLF1, Bax, Bcl-2, Caspase-3 mRNA 表达的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 4 Comparison of level of BCLF1, Bax, Bcl-2, Caspase-3 mRNA expressions in both groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	时间	BCLF1/ $\beta$ -actin	Bax / $\beta$ -actin	Bcl-2/ $\beta$ -actin	Caspase3/ $\beta$ -actin
对照	治疗前	1.247 $\pm$ 0.039	1.456 $\pm$ 0.178	0.542 $\pm$ 0.132	1.091 $\pm$ 0.068
	治疗后	0.729 $\pm$ 0.086 <sup>2)</sup>	0.865 $\pm$ 0.115 <sup>1)</sup>	0.652 $\pm$ 0.306	1.088 $\pm$ 0.063
治疗	治疗前	1.333 $\pm$ 0.119	1.607 $\pm$ 0.289	0.872 $\pm$ 0.100	0.944 $\pm$ 0.068
	治疗后	0.713 $\pm$ 0.101 <sup>2)3)</sup>	0.819 $\pm$ 0.176 <sup>1)</sup>	0.686 $\pm$ 0.072	0.961 $\pm$ 0.030

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.5 安全性评价** 从症状与血常规、尿常规、肝功能、肾功能方面评价,治疗过程中对照组和治疗组均未见不适反应。定期随访心率、心律、血压未见药物性异常变化;血常规、尿常规、肝功能、肾功能、治疗前后无药物性异常变化。

### 3 讨论

复方丹参滴丸是根据中医的传统理论与现代药理学新技术相结合研制成的滴丸剂,其配伍以丹参为主,三七为辅,少佐冰片,提取其有效成分而成,共凑活血化瘀、理气止痛之效。丹参味苦微寒,入心、心包、肝经,活血化瘀、清心凉血、除烦安神为君;三七味甘微苦性温,入肝、胃经,化瘀止血、活血定痛为臣药。冰片味辛苦性微寒,归心、脾、肺经,开窍醒神、清热止痛,兼顾佐使之功。复方丹参滴丸作为临床常用有效制剂,用于冠心病心绞痛血瘀证已经很多年,不论是临床疗效,或是冠心病相关的各种基础实验,均有大量报道。细胞和动物实验方面,赵明中等<sup>[7]</sup>探讨了复方丹参滴丸对大鼠心肌缺血再灌注时心肌细胞凋亡及凋亡相关基因表达的影响,表明复方丹参滴丸可通过抑制缺血再灌注后心肌细胞凋亡、明显下调凋亡刺激基因死亡因子(Fas)的蛋白表达与上调凋亡抑制基因 Bcl-2 的蛋白表达以保护缺血再灌注心肌损伤。徐曼等<sup>[8]</sup>探讨复方丹参滴丸对培养的乳鼠心肌细胞缺氧及缺氧/复氧时凋亡相关基因 Fas/FasL 蛋白表达的影响,结果显示,缺氧及缺氧/复氧时均有凋亡相关基因 Fas 及其配体 FasL 蛋白表达的增强,复方丹参滴丸可通过下调 Fas/FasL 蛋白表达以减少凋亡从而减轻缺氧损伤及缺氧/复氧损伤。陈金水等<sup>[9]</sup>探讨复方丹参滴丸(DSP)及其与福辛普利联用对自发性高血压大鼠(SHRs)心肌细胞凋亡的影响,结果显示, DSP 可明显降低心肌细胞凋亡率,与福辛普利联用时可进一步提高后者的抗左室肥厚与心肌细胞凋亡效应。段红等<sup>[10]</sup>研究川芎嗪对缺血再灌注大鼠心肌细胞凋

亡的影响,发现川芎嗪可使缺血心肌凋亡细胞减少,对心肌细胞凋亡有一定抑制作用。

理论研究表明 Bcl-2 表达增加可以减轻心肌缺血状态下的细胞凋亡,有利于细胞的存活,虽然 Bcl-2 表达增加,但抑制 Bcl-2 抗细胞凋亡作用的 Fas 表达增加的水平明显高于 Bcl-2 水平,加速了细胞凋亡的激活。细胞凋亡抑制剂可以缩小心肌梗塞的面积。Bcl-2 不但可以拮抗由 p53 基因诱发的心肌细胞凋亡,还可明显抑制心肌缺血再灌注时细胞凋亡的发生, Bcl-2 是一个强有力的抗细胞凋亡因子<sup>[11]</sup>。实验研究终将需要临床验证并指导临床实践,本课题组大胆尝试在临床实际病例中筛查并验证冠心病血瘀证相关基因的基础上,重新选择病例观察复方丹参滴丸干预冠心病血瘀证相关基因的变化,以期揭示活血化瘀药治疗冠心病血瘀证的疗效物质基础。本课题通过中西医结合临床研究,结果显示,与对照组治疗后比较,治疗组 Bcl-2 相关转录因子 1 mRNA 表达降低;治疗组治疗后凋亡相关基因 Bax mRNA 表达有降低趋势;两组治疗前后 Bcl-2 和凋亡信号转导分子 Caspase-3 mRNA 表达无明显差异。说明复方丹参滴丸可能通过调控细胞凋亡,抑制心肌缺血和血管内皮免疫反应引起的损伤,对冠心病血瘀证发挥治疗保护作用,为深入研究细胞凋亡与冠心病血瘀证的关系提供了依据。

#### [参考文献]

[1] 王阶,姜燕,杨保林. 运用差异显示筛查冠心病血瘀证相关基因[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(2): 84-85.

[2] 邹阳春,洪秀芳,胡大一,等. 国人载脂蛋白 E 基因多态性与冠心病发病之间的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(3): 355-358.

[3] 杨戈,王阶,姜燕,等. 复方丹参滴丸干预冠心病血瘀证凋亡相关基因的临床研究[C]. 广州:第三届世界中西医结合大会, 2007.

- [ 4 ] 杨戈,王阶,姜燕,等.冠心病血瘀证相关基因的临床验证研究[C].北京:第六次全国中西医结合养生学与康复医学学术研讨会,2009.
- [ 5 ] 国际心脏病学会合协会及世界卫生组织命名标准化联合专题组.缺血性心脏病的命名及诊断标准[J].中华内科杂志,1981,20(4):254.
- [ 6 ] 翁维良.血瘀证及活血化瘀中西医结合研究新进展——第二届全国活血化瘀研究学术会议纪要[J].中国中西医结合杂志,1987(3):190-191.
- [ 7 ] 赵明中,汪家瑞,魏嘉平,等.复方丹参滴丸对大鼠心肌缺血再灌注时心肌细胞凋亡及凋亡相关基因表达的影响[J].中国临床药理学杂志,1999;15(4):288-291.
- [ 8 ] 徐曼,李全凤,张伟华,等.复方丹参滴丸对培养的乳鼠心肌细胞缺氧及缺氧/复氧时 Fas/FasL 蛋白表达的影响[J].中国病理生理杂志,2003,19(4):499-502.
- [ 9 ] 陈金水,谢文艳,吴天敏,等.复方丹参滴丸及其与福辛普利联用对高血压大鼠心肌细胞凋亡的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(11):969-971.
- [ 10 ] 段红,李源,张珊红,等.川芎嗪对缺血再灌注鼠心肌细胞凋亡的影响[J].中华心血管病杂志,1999,27(4):29.
- [ 11 ] 袁肇凯,王丽萍,黄献平,等.冠心病血瘀证遗传相关的差异基因筛选及其功能路径分析[C].衡阳:第九次全国中西医结合诊断学术研讨会,2015.

[责任编辑 张丰丰]

## 《中国实验方剂学杂志》知网新用采编系统启动说明

本刊为了便于审稿专家、作者、读者更加通畅、便捷、有效的登录并使用该采编系统,拥有更加强大的数据平台共享、实时发布最新稿件处理信息,杜绝网络上假冒网站的猖獗,《中国实验方剂学杂志》社决定于 2016 年 9 月 14 日启用知网新采编系统(www.zgsyfxzz.com)。

新的采编系统前台功能模块区分清晰,一目了然,界面友好,页面操作都十分简易方便。在文前给出辅助审稿工具检测报告,包括学术不端检测、创新性检测、作者学术情况统计等信息,更便于各位审稿专家及编辑有效、快速处理各位作者的稿件。此网站目前已正式启用,开始接受投稿及稿件的正常处理。可以通过知网链接或 www.zgsyfxzz.com 两种方式登录网站。

原采编系统(www.syfxzz.com)目前还在使用中,除投稿功能外,其他的运作功能均能正常运行,如果您还有未处理完的稿件,请您通过在线查询模块登入原系统进行后续处理工作。

在此过程中给各位审稿专家、作者、读者带来的不便和不适应处,我们深感抱歉,还望谅解!希望各位能尽快了解、使用、喜爱新的采编系统!如有需要请与我们联系。

编辑	电话	手机	E-mail	QQ
张丰丰	(010)84076882	13611306192	511135923@qq.com	511135923
刘德文	(010)64553854	15210025459	dwlju@icmm.ac.cn	3095569501
周冰冰	(010)64553764	18811528020	zhou89@163.com	875140439
邹晓翠	(010)64553784	18610670128	zou-ak48@163.com	65029229
顾雪竹	(010)64553814	13601383260	14182115@qq.com	14182115
郑镁香(编务)	(010)84076882	-	syfx_2010@188.com	810566472