

# 丁基苯酞对大鼠弥漫性脑创伤微循环障碍的改善作用

赵雅宁, 牛静, 李建民\*, 薛承景, 陈长香, 李淑杏  
(河北联合大学康复医学院, 河北 唐山 063000)

**[摘要]** **目的:**研究丁基苯酞对大鼠弥漫性脑创伤微循环障碍的作用。**方法:**135 只雄性 SD 大鼠随机分为假手术组(21 只)、模型组(38 只)、丁基苯酞高(38 只)、低剂量组(38 只)(80, 160 mg·kg<sup>-1</sup>), 治疗组在致伤后采用腹腔注射, 每 24 h 1 次, 连续注射 72 h。采用 Marmarou's 法建立大鼠弥漫性颅脑损伤模型。术后 24, 48, 72 h 应用激光多普勒血流计观察脑组织血流量变化; 宁酸-氯化铁媒染标记微血管密度, 电镜观察脑组织超微结构变化, 并对大鼠神经运动功能和综合运动能力评分。**结果:**与假手术组比较, 模型组 24, 48, 72 h 脑血流量显著降低( $P < 0.05$ ), 血管密度显著降低( $P < 0.05$ ), 神经元内细胞器、轴索及毛细血管等超微结构的损伤明显, 神经功能与综合运动能力评分明显下降; 与创伤组比较, 丁基苯酞组 24, 48, 72 h 脑血流量增加( $P < 0.05$ ); 血管密度显著增加( $P < 0.05$ ); 神经元内细胞器、轴索及毛细血管等超微结构的损伤程度明显减轻; 神经功能与综合运动能力评分明显显著回升( $P < 0.05$ ), 上述变化在高剂量组显著。**结论:**研究表明丁基苯酞可改善脑创伤后神经功能损伤, 其机制可能与微循环障碍损害有关。

**[关键词]** 弥漫性脑创伤; 脑血流; 微循环

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0203-05

**[doi]** 10.11653/zgsyfxzz2013070203

## Protection Effects of *dl*-3*n*-butyphthalide against Cerebral Microcirculation Dysfunction Induced by Severe Diffuse Brain Injury in Rats

ZHAO Ya-ning, NIU Jing, LI Jian-min\*, XUE Cheng-jing, CHEN Chang-xiang, LI Shu-xing  
(Department of Rehabilitation College, Hebei United University, Tangshan 063000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the therapeutic effects of *dl*-3*n*-butyphthalide (NBP) on neuromotor function and its mechanism of microcirculation dysfunction following diffuse brain Injury (DBI) in rats. **Method:** One hundred and thirty-five male SD rats were randomly divided into sham group (21), model group (38), low-dose NBP treatment group (38) and high-dose NBP treatment group (38). Treatment groups were administered after injury by intraperitoneal injection, once for 24 h, continued to 72 h rat diffuse brain injury model was established by using Marmarou's method. The laser Doppler flowmeter was used to assay brain tissue changes of blood flow after 24, 48, 72 h tannic acid-ferric chloride mordant staining was used to determine the marking microvessel density, brain tissue changes of morphous was measured by electron microscopy; behavioral tests were performed. **Result:** Compared with sham group, brain tissue was damaged, the cerebral blood flows decreased at 24, 48, 72 h. The neuroscores and the general movement ability were damaged in model groups. Compared with model group, the damage of brain tissue was decreased, the cerebral blood flows increased at 24, 48, 72 h ( $P < 0.05$ ). The vascular density increased ( $P < 0.05$ ). The neuroscores and the general movement ability enhanced in NBP groups. The above mentioned indexes changed more significantly in high dose of NBP group. **Conclusion:** NBP can improve neurological function after brain trauma injury, which is in part through

**[收稿日期]** 20120927(018)

**[基金项目]** 河北省科技厅支撑课题(20276102D);河北省教育厅重点课题(ZD2010106)

**[第一作者]** 赵雅宁, 在读博士, 副教授, 从事脑保护研究; Tel: 0315-3726234, E-mail: zyning789@126.com

**[通讯作者]** \* 李建民, 博士, 教授, 从事脑损伤研究, Tel: 0315-3725385

attenuating the cerebral microcirculation damage.

[Key words] diffuse traumatic brain injury; cerebral blood flow; microcirculation

丁基苯酚是目前临床上应用较为广泛的一种国家自主知识产权新药,结构与天然的芹菜甲素相同。研究显示丁基苯酚可能阻断缺血性脑损伤多个病理环节,如改善缺血缺氧脑组织的能量代谢、保护线粒体功能、抑制 $\beta$ -淀粉样肽、氧自由基和炎症物质释放或堆积等多种作用、减少细胞缺血性凋亡、降低局灶性脑缺血大鼠的脑梗死面积等<sup>[1-5]</sup>。近年来,弥漫性脑创伤(diffuse brain injury, DBI)发生呈上升趋势,成为引起 45 岁以下人群死亡、严重致残的主要原因。由于大多数 DBI 患者不适合手术治疗,因此临床上神经保护剂的应用尤为重要。本研究应用重型弥漫性脑创伤模型,探讨丁基苯酚对脑创伤后神经功能及微血管的保护作用。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级健康的雄性 SD 大鼠 135 只,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证号为 SCXK(京)2010-0013,体重为 200 ~ 250 g,在河北联合大学动物实验室喂养,自由进食,室温控制在(23 ± 2) °C,自然光照,在实验前适应喂养 10 d。

**1.2 药物、试剂和仪器** 丁基苯酚胶囊[生产批号 09040211,石药集团恩必普药业有限公司,临用前用聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯(吐温-80,0.5%)制成乳剂],吐温-80(上海科兴生化试剂有限公司,CAS 号 9005-70-3)。透射电镜(H-7650,日本),立体定位仪(日本,NARISHIGE 公司),MiVnt 图像分析系统(美国),全自动图像分析系统(河北联合大学形态学实验室)。

## 2 方法

**2.1 动物分组** 动物随机分为正常对照组(21 只)、模型组(38 只)、低剂量丁基苯酚组(38 只,80 mg·kg<sup>-1</sup>),高剂量丁基苯酚组(38 只,160 mg·kg<sup>-1</sup>)。每组又分为 24,48,72 h 3 个时间亚组。

**2.2 模型制作** 模型组动物参照 Marmarou's<sup>[6]</sup>法制作大鼠弥漫性脑创伤模型:乙醚麻醉动物(麻醉时间约为 70 ~ 150 s),以重 450 g 直径 18 mm 的铜棒自 1.5 m 高度垂直落下撞击置于大鼠冠状缝与矢状缝正中的不锈钢垫,造成大鼠弥漫性颅脑创伤模型。正常对照组动物只进行乙醚麻醉而不致伤。

**2.3 给药** 丁基苯酚临用前用 Tween-80(0.5%)制成乳剂,治疗组动物在伤后即 ip 丁基苯酚(低剂

量组 80 mg·kg<sup>-1</sup>;高剂量组 160 mg·kg<sup>-1</sup>),每 24 h 注射 1 次,连续 72 h。

**2.4 脑组织超微结构观察** 伤后各时间点取 1 或 2 只动物迅速断头取脑,冰台上分离大脑皮质,取大脑冠状缝左右 0.2 厘米组织,切成 1 mm × 1 mm × 1 mm 组织块,立即以 4% 戊二醛固定,0.1 mol·L<sup>-1</sup>二甲砷酸缓冲液冲洗 2 遍,1% 四氧化锇固定,再经缓冲液冲洗,逐级丙酮脱水,环氧树脂浸透,包埋,超薄切片,醋酸铀枸橼酸铅染色。透射电镜观察脑组织超微结构的变化。

**2.5 脑血流量测定** 各组各时间取 5 只动物,立体定位仪上水平固定大鼠头部,颅顶正中矢状切开,于前囟后 2.0 mm、中线右侧 2.3 mm,颅骨钻一直径为 1.5 mm 的小孔,MP-150 型激光多普勒血流计探头插入大鼠脑皮质下 1 mm 处,固定探头。测定大鼠皮质区血流量(cerebral blood flow, CBF),相对灌注单位(blood perfusion unit, BPU)。以缺血前 10 min 血流量的平均值为基础血流量,其比值纳入统计。

**2.6 微血管构筑及定量分析** 各组动物评测脑血流量后,3% 戊巴比妥钠(30 mg·kg<sup>-1</sup>)麻醉,由左心室插管至升主动脉,37 °C 生理盐水 100 mL 快速冲洗血管,0.1 mol·L<sup>-1</sup>磷酸缓冲液、4% 多聚甲醛和 10% 单宁酸的混合媒染固定液灌流固定,截取视交叉平面至大脑横裂的脑组织,连续冠状切片,片厚 25 μm,每隔 4 片(100 μm)取 1 片,2% 氯化铁溶液显色。经脱水、透明、封片处理后,光学显微镜下观察并摄片。MiVnt 图像分析系统(美国)对各组动物额叶皮质的微血管密度(microvessel density, MVD)和微血管面积密度(microvessel area density, MVA)进行定量分析。每只动物在皮质平面随机选取 3 张切片,分别计算 MVD 和 MVA,取平均值。

**2.7 神经功能检测评分** 神经行为学主要检测大鼠面颈部触觉,足掌部痛觉,自由活动,双前肢对称性,攀爬能力,平衡运动能力等,检测总分 24 分;应用转棒仪检测大鼠左右肢体的协调能力、平衡能力、体力与耐力等综合能力。主要方法:记录大鼠在加速转动,最高转速为 100 r·min<sup>-1</sup>情况下,大鼠掉落的时间,共测定 3 次,每次间隔至少 15 min。分值越低,神经功能损伤越重。

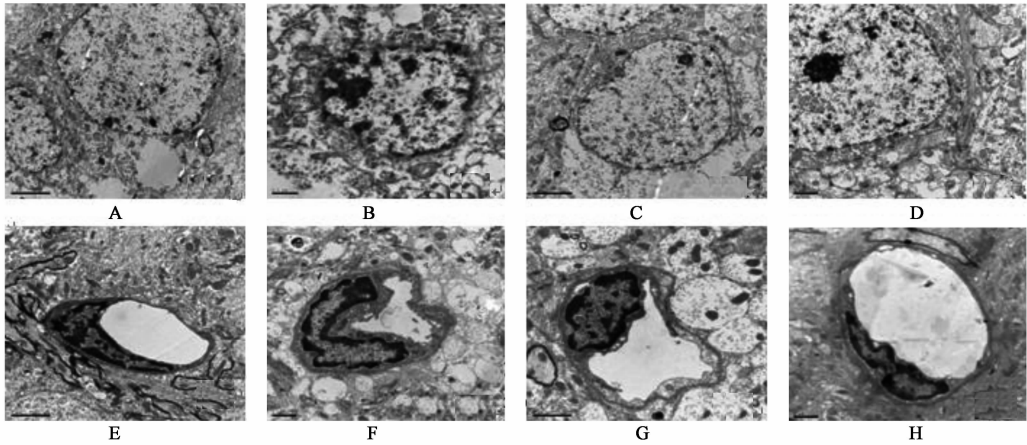
**2.8 统计学方法** 应用 SPSS 17.0 对实验数据进行统计分析,数据结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,进行重复设计

方差分析,  $P < 0.05$  为差异有显著性。

### 3 结果

**3.1 神经细胞超微结构** 对照组神经细胞形状规则,胞质内线粒体丰富,内嵴排列整齐,胞核形状规则,核膜完整,染色质均匀,电子透明度高。模型组神经细胞损伤明显,细胞质溶解破坏严重,染色质凝集,核膜连续性中断,胞质中线粒体呈烧瓶样或空泡化,嵴断裂、脱失,基质颗粒脱落,染色质聚集靠边。

丁基苯酞干预组损伤明显减轻,核仁清晰,核膜平滑、连续性较好,电子密度较均匀,线粒体形态基本规则,大多数嵴完整,排列紧密规律,基质颗粒极少量脱落。毛细血管超微结构:对照组血管内皮细胞结构正常,基膜厚薄均匀;模型组血管内皮细胞肿胀、管腔受压,狭窄、管壁迂曲不平、缝隙连接断裂、基膜松散、模糊甚至分离;丁基苯酞干预组皮细胞凝集已少见,膜结构完整、清晰,基膜厚薄均匀。见图1。



A, E. 对照组; B, F. 模型组; C, G. 丁基苯酞  $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; D, H. 丁基苯酞  $160 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组  
图1 丁基苯酞对大鼠大脑皮质脑组织超微结构的影响(醋酸铀枸橼酸铅染色,  $\times 20\,000$ )

**3.2 脑血流量改变** 与对照组比较,模型组皮质区脑血流量伤后 24, 48, 72 h 明显降低 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较,高低剂量丁基苯酞组中 24, 48, 72 h 时间点质

区脑血流量水平显著增加 ( $P < 0.05$ ), 高低剂量丁基苯酞组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表1。

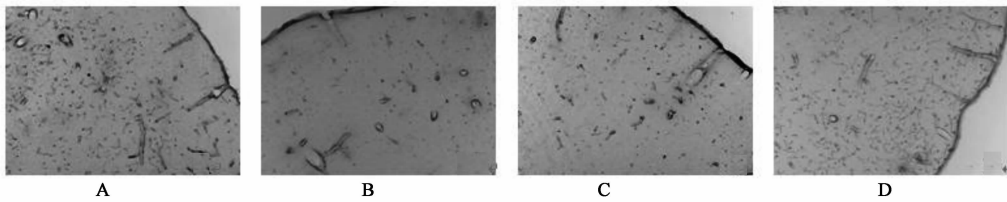
表1 丁基苯酞对大鼠皮质区脑血流量水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 $/\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	24 h	48 h	72 h
对照	-	$99.85 \pm 9.28$	$99.88 \pm 9.23$	$99.96 \pm 9.28$
模型	-	$37.01 \pm 8.17^{1)}$	$42.67 \pm 8.08^{1)}$	$47.52 \pm 8.36^{1)}$
丁基苯酞	80	$49.08 \pm 8.46^{1,2)}$	$54.60 \pm 8.10^{1,2)}$	$60.36 \pm 8.52^{1,2)}$
	160	$61.48 \pm 9.04^{1,2,3)}$	$68.76 \pm 8.32^{1,2,3)}$	$71.76 \pm 8.78^{1,2,3)}$

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ;与丁基苯酞  $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$  (表2~5同)。

**3.3 各组大鼠脑皮质微血管构筑的变化** 对照组大脑皮质的动脉在脑表面垂直进入脑实质内。以树状形式向周围发出小分支,而在皮质深部及末梢,则有少部分呈锐角向周围发出。毛细血管在脑内吻合成网,网眼呈圆形、椭圆形或不规则型。模型组皮质微血管数量明显减少,残存微血管管壁僵硬,与对照

组比较, MVD, MVA 明显下降 ( $P < 0.05$ ); 丁基苯酞组微血管数量、相互交叉情况较多,形态多与正常管壁结构大致相同(图2), MVD, MVA 增加,与模型组相比均有统计学差异 ( $P < 0.05$ ); 高低剂量丁基苯酞组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图2, 表2~3。



A. 对照组; B. 模型组; C. 丁基苯酚 80 mg·kg<sup>-1</sup>组; D. 丁基苯酚 160 mg·kg<sup>-1</sup>组

图 2 丁基苯酚对大鼠脑皮质微血管构筑变化的影响(氯化铁显色, ×400)

表 2 丁基苯酚对大鼠皮质区微血管密度的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

条/视野

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	24 h	48 h	72 h
对照	-	69.68 ± 12.03	70.12 ± 12.10	69.98 ± 12.12
模型	-	10.67 ± 3.18 <sup>1)</sup>	14.54 ± 6.12 <sup>1)</sup>	23.10 ± 9.24 <sup>1)</sup>
丁基苯酚	80	19.48 ± 3.48 <sup>1,2)</sup>	25.60 ± 6.20 <sup>1,2)</sup>	38.66 ± 11.32 <sup>1,2)</sup>
	160	28.62 ± 4.02 <sup>1,2,3)</sup>	36.36 ± 6.35 <sup>1,2,3)</sup>	52.75 ± 12.02 <sup>1,2,3)</sup>

表 3 丁基苯酚对大鼠皮质区微血管面积密度的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

μm<sup>2</sup>/视野

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	24 h	48 h	72 h
对照	-	11.12 ± 2.35	11.20 ± 2.40	11.42 ± 2.38
模型	-	3.01 ± 0.96 <sup>1)</sup>	3.46 ± 1.07 <sup>1)</sup>	4.53 ± 1.16 <sup>1)</sup>
丁基苯酚	80	5.10 ± 1.12 <sup>1,2)</sup>	5.91 ± 1.21 <sup>1,2)</sup>	7.07 ± 1.28 <sup>1,2)</sup>
	160	6.98 ± 1.34 <sup>1,2,3)</sup>	8.58 ± 1.42 <sup>1,2,3)</sup>	9.26 ± 1.50 <sup>1,2,3)</sup>

**3.4 神经功能学评价** 伤后创伤组大鼠的局部感觉障碍,大多表现为面部、胡须、耳后皮肤触觉的损伤,四肢的肌力下降,双后肢伸直不对称,用手提起尾巴令其前行,向一侧倾斜,甚至向一侧原地转圈。同时攀爬能力、平衡能力和本体感觉能力均下降,体力与耐受力受损,大鼠精神状态不佳,食欲下降,难

进食水。与对照组比较,模型组神经功能和综合运动功能评分明显降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,高低剂量丁基苯酚组中 24、48 和 72 h 时间点神经功能和综合运动功能评分显著提高( $P < 0.05$ ),高低剂量丁基苯酚组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4~5。

表 4 丁基苯酚对大鼠神经功能评分的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

分

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	24 h	48 h	72 h
对照	-	24.00 ± 0.20	24.00 ± 0.21	24.40 ± 0.16
模型	-	6.06 ± 0.80 <sup>1)</sup>	7.70 ± 0.13 <sup>1)</sup>	9.01 ± 0.52 <sup>1)</sup>
丁基苯酚	80	9.38 ± 1.14 <sup>1,2)</sup>	11.60 ± 1.20 <sup>1,2)</sup>	14.36 ± 1.38 <sup>1,2)</sup>
	160	13.50 ± 1.87 <sup>1,2,3)</sup>	15.67 ± 1.53 <sup>1,2,3)</sup>	21.00 ± 1.90 <sup>1,2,3)</sup>

表 5 丁基苯酚对大鼠综合运动能力评分的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

分

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	24 h	48 h	72 h
对照	-	280.00 ± 42.00	282.00 ± 57.80	278.60 ± 32.70
模型	-	41.90 ± 19.80 <sup>1)</sup>	39.10 ± 21.10 <sup>1)</sup>	79.10 ± 24.50 <sup>1)</sup>
丁基苯酚	80	65.60 ± 21.40 <sup>1,2)</sup>	70.60 ± 26.10 <sup>1,2)</sup>	108.30 ± 28.20 <sup>1,2)</sup>
	160	89.50 ± 22.70 <sup>1,2,3)</sup>	102.60 ± 31.50 <sup>1,2,3)</sup>	135.00 ± 30.80 <sup>1,2,3)</sup>

#### 4 讨论

颅脑创伤引起的微循环障碍包括脑组织血流量的改变、微血管通透性改变及血管完整性破坏等等。

研究认为在脑创伤微循环障碍所导致的低灌注可引发神经细胞能量代谢失调,兴奋性毒性、乳酸堆积、钙离子细胞内聚积及大量儿茶酚胺释放、炎症反应

和程序性细胞死亡损伤级联反应,是启动并加重脑水肿的必需环节<sup>[7-9]</sup>;脑组织微血管是血液和神经组织细胞进行物质交换的重要场所,其结构和功能的完整性是有效血液供应的保证。颅脑创伤后,直接暴力、小血块及组织水肿等压迫引起损伤区及周围微血管断裂塌陷、闭塞,造成微血循环断流,甚至造成无“血管区”;损伤脑组织释放的有害物质导致基底膜成分降解,微血管结构受到破坏,微血管通透性增加,继而促进脑实质炎症反应,加剧损伤区神经元损伤,甚至形成梗死或软化<sup>[10]</sup>。鉴于微循环障碍在脑缺血再灌注损伤中关键作用,有学者<sup>[11]</sup>提出血管保护、改善微循环障碍应该成为颅脑创伤治疗的新靶点。

本研究中丁基苯酞干预组动物神经功能及运动能力评分显著改善,动物脑组织形态结构损伤减轻,说明丁基苯酞对脑创伤有保护作用。丁基苯酞是国家自主知识产权新药,临床主要应用于脑梗死的治疗,其药理作用包括重构缺血区循环,改善缺血脑组织的能量代谢、保护线粒体功能、抑制花生四烯酸、氧自由基等物质释放等多种作用。本研究显示丁基苯酞可显著改善脑创伤后脑组织血流量<sup>[1-5,12]</sup>。在局灶性脑缺血再灌注模型中,国内冯亦璞<sup>[12]</sup>等用氢清除法分别测定纹状体局部脑血流(rCBF),发现丁基苯酞能增加正常大鼠和脑梗死后纹状体的脑血流,而且预防和治疗给药都能使rCBF明显增加。有学者认为丁基苯酞可以通过上调血管内皮生长因子和低氧诱导因子表达,促进梗死灶周围毛细血管新生,恢复缺血区微血管管径,改善脑组织血流<sup>[13-14]</sup>;另有学者指出丁基苯酞可以调节前列腺素I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)/血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)比值,调控内皮细胞一氧化氮(NO)释放量,从而改变血液流变学使局部血流速度加快、并改善血管调节能力,增加脑血流量<sup>[15-16]</sup>。本研究中丁基苯酞组在伤后微血管形态结构损伤程度减轻,微血管密度增加,未见脑血量下降的低峰期,此变化在高剂量组变化显著。我们认为丁基苯酞对颅脑创伤后脑血流的改善是通过减轻脑组织微血管损伤,保护其结构和功能的完整性,促进损伤区微血管结构的重建实现的。

总之,本研究证实丁基苯酞可改善颅脑损伤导致微循环障碍,改善脑部供血,促进伤后神经功能的恢复,为其在脑外伤的治疗中提供理论依据。

#### [参考文献]

[1] 张镛,刘振芳,付庆喜,等. 脑缺血和NBP预处理对脑缺血沙鼠NGB和mit-Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP酶活性的影响

[J]. 山东医药杂志,2007,47(1):1.

- [2] Xu H L, Feng Y P. Inhibitory effects of chiral 3-n-butylphthalide on inflammation following focal ischemic brain injury in rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21:433.
- [3] Rodrigo J, Fernandez AP, Serrano J, et al. The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia [J]. Free Radic Biol Med, 2005, 39:26.
- [4] XIONG Jie, FENG Yi-pu Xiong J, et al. The protective effect of butylphthalide against mitochondrial injury during cerebral ischemia [J]. Acta Pharm Sin, 2000, 35:408.
- [5] Zhang T, Yan W, Li Q. 3-n-butylphthalide (NBP) attenuated neuronal autophagy and amyloid- $\beta$  expression in diabetic mice subjected to brain ischemia [J]. Neurol Res, 2011, 33(4):396.
- [6] Marmarou A, Foda M A, van den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics [J]. Neurosurg, 1994, 80(2):291.
- [7] 史亚军,施俊辉,陈世彬,等. 黄芩苷治疗缺血性脑损伤研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7):218.
- [8] 王长卿,王洪生,陈晓峰,等. 大鼠急性局灶性脑挫裂伤后脑微循环研究 [J]. 中华神经医学, 2007, 6(10):989.
- [9] 刘洪章,马志伟,刘毅,等. 醒脑静注射液对急性脑损伤患者MDA, SOD, TNF- $\alpha$ , IL-8的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13):225.
- [10] 陈火明,邹咏文. 颅脑创伤后脑屏障的改变 [J]. 中华创伤杂志, 2008, 19(2):90.
- [11] 扬玺,史忠,李军,等. 星状神经节阻滞对创伤性脑损伤患者早期脑血流循环的影响 [J]. 重庆医学, 2007, 36(18):1803.
- [12] 种兆忠,冯亦璞. 丁基苯酞对蛛网膜下腔出血后脑血流的改善及血脑屏障的保护作用 [J]. 药学学报, 1998, 33(4):245.
- [10] 李其富,孔双艳,德吉曲宗,等. 丁基苯酞对大鼠局灶缺血脑组织VEGF及bFGF表达的影响 [J]. 四川大学学报:医学版, 2008, 39(1):84.
- [14] Liao S J, Lin J W, Pei Z, et al. Enhanced angiogenesis with dl-3n-butylphthalide treatment after focal cerebral ischemia in RHRSP [J]. Brain Res, 2009, 1289:69.
- [15] 赵亚莉,魏慧利. 丁苯酞软胶囊联合高压氧治疗脑梗死的临床研究 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(16):1435.
- [16] 张培蕾,鲁海涛,朱悦奇,等. 丁基苯酞对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 介入放射学杂志, 2012, 21(3):239.

[责任编辑 聂淑琴]