

DOI:CNKI:11-3495/R. 20110524. 1331. 004

糖脂平对 2 型糖尿病大鼠糖、脂毒性及胰腺组织氧化应激的影响

李步满¹, 高彦彬^{1,2*}, 吴丽丽¹, 周晖¹, 张涛静¹, 夏晶¹, 邹大威¹, 朱智耀¹, 吴深涛³
(1. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078; 2. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069;
3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193)

【摘要】 目的:观察糖脂平对 2 型糖尿病大鼠糖、脂毒性及胰腺组织氧化应激的影响。方法:采用高脂喂养联合低剂量(30 mg·kg⁻¹)链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病大鼠模型。将糖尿病模型鼠随机分为模型组、糖脂平组、 α -硫辛酸组,正常鼠为正常对照组,每组 10 只。糖脂平组予糖脂平按生药 20 g·kg⁻¹·d⁻¹ig, α -硫辛酸组予 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ig,其他 2 组大鼠予等体积蒸馏水 ig,连续处理 8 周。观察体质量(BM)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素水平(FINS)、血清游离脂肪酸(FFA)以及胰腺组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平的变化;观察胰腺组织病理改变。结果:与模型组比较,经糖脂平、 α -硫辛酸处理后两组大鼠体质量、血糖、空腹胰岛素、游离脂肪酸及氧化应激指标均明显改善($P < 0.01$ 或 0.05);病理观察显示胰岛数量明显增加,胰岛组织结构部分修复。糖脂平组大鼠在 FPG, HbA1c, FFA, FINS 水平的改善方面优于 α -硫辛酸组,病理改变亦相对较轻。结论:中药糖脂平能有效抑制 2 型糖尿病大鼠糖、脂毒性及胰腺组织的氧化应激损伤,保护胰岛细胞,改善胰岛素分泌及糖、脂代谢。

【关键词】 2 型糖尿病大鼠;胰岛 β 细胞;糖脂平;游离脂肪酸;氧化应激

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2011)14-0139-05

【收稿日期】 20101128(003)

【基金项目】 国家“十一五”科技支撑计划课题(2006BAI04A03-3)

【第一作者】 李步满,博士研究生在读,从事中医药防治糖尿病及其并发症的临床与基础研究, Tel: 15101198256, E-mail: libuman_2008@126.com

【通讯作者】 * 高彦彬,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师,从事中医药防治糖尿病及其并发症的临床与基础研究, Tel: 010-83911720, E-mail: gaoyb8@163.com

【网络出版时间】 2011-05-24 13:31

【网络出版地址】 <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110524.1331.004.html>

研究说明在三拗汤基础上配伍通里攻下药、活血化瘀药组成的泻肺平喘灵,能迅速有效降低急性肠源性肺损伤大鼠血清 ET 及 TNF- α 含量,其整体疗效明显优于各拆方单用。泻肺平喘灵并非三拗汤、通腑攻下药、活血化瘀药的简单相加,各拆方难以实现全方治疗的最佳效果,由此表明泻肺平喘灵组方具有合理性,也进一步证实了“肺与大肠相表里”理论的科学性及指导性。

【参考文献】

- [1] 韩新民,杨江,孙轶秋,等.“泻肺平喘灵”治疗小儿热性哮喘 55 例临床观察[J]. 江苏中医药,2007,39(11): 39.
- [2] 韩国栋,冯学瑞,郝泗城,等.大承气汤对实验性肺损害促修复作用的观察[J]. 中国医药学报,1994,9(5):15.
- [3] 杨胜兰,王鹏,李道木,等.通腑法对大鼠肠源性肺损伤保护作用机制的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,

2003,11(3):154.

- [4] 薛芳.急性呼吸窘迫综合征与阳明腑实喘满证[J]. 辽宁中医杂志,1982,4:10.
- [5] Eruin P J, Lewis I F, Dolan S, et al. Lipopolyaccharide binding protein in acute pancreatitis [J]. Cnt Cate Med, 2000,28(1):104.
- [6] 冯立民,陈海龙,关凤林. 阳明腑实证时内毒素与炎症介质的变化及复方大承气汤的治疗作用[J]. 中国中西医结合外科杂志,2003,9(5):351.
- [7] 张青,徐剑铤,毛宝龄,等. 内毒素致伤大鼠肺组织 TNF- α 、IL-6 的 mRNA 表达及 NF-IL6 活化研究[J]. 中国危重病急救医学,2001,13(9):523.
- [8] 李伟,李继坤,罗连城. 内毒素及肿瘤坏死因子在大鼠胰源性肺损伤发病过程中的作用及下法对其影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,1998,4(3):180.
- [9] 张萃. 丹参酮 II_A 等活血化瘀类中药抗内毒素作用的筛选[J]. 山西医科大学学报,2010,41(7):621.

【责任编辑】 聂淑琴

Effects of Tangzhiping on Glucose-toxicity, Lipotoxicity and Oxidative Stress of Pancreatic Tissue in Type 2 Diabetic Rats

LI Bu-man¹, GAO Yan-bin^{1,2*}, WU Li-li¹, ZHOU Hui¹, ZHANG Tao-jing¹,
XIA Jing¹, ZOU Da-wei¹, ZHU Zhi-yao¹, WU Shen-tao³

- (1. Subsidiary Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;
2. School of Traditional Chinese Medicine, Capital University of Medical Science, Beijing 100069, China;
3. First Subsidiary Hospital, Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[**Abstract**] **Objective:** To observe the effects of Tangzhiping on the glucose-toxicity, lipotoxicity and the oxidative stress of pancreatic tissue in type 2 diabetic rats. **Method:** Type 2 diabetes mellitus was induced in male SD rats by feeding with high fat diet combined with intraperitoneal injection of low-dose streptozotocin (30 mg · kg⁻¹). Forty diabetic rats were randomly assigned to the model, Tangzhiping, alpha lipoic acid (ALA) and normal control groups. Rats in Tangzhiping group were performed intragastric administration of 20 g · kg⁻¹ · d⁻¹ crude drug of Tangzhiping, and rats in ALA group were administrated with 20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ ALA, other two groups were administrated with distilled water by equal volume. All four groups had been treated for eight weeks. Body mass (BM), fast plasma glucose (FPG), glycolated hemoglobin (HbA1c), serum free fatty acid (FFA) and fast insulin (FINS) of rats were measured after eight weeks. And meanwhile superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), malonaldehyde (MDA) of pancreatic tissue were measured. Pathologic changes of pancreatic tissue were observed. **Result:** Compared with the model group, the levels of BM, FPG, HbA1c, FFA, FINS, SOD, GSH-Px and MDA of rats in both Tangzhiping group and ALA group were all significantly improved ($P < 0.05$ or 0.01) and pathological observation showed that the number of pancreas islet increased significantly and the injured pancreas were partially repaired in both groups. The effects of Tangzhiping group on BM, FPG, HbA1c, FFA, FINS were superior to those of ALA group, the differences were all significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** Tangzhiping can protect effectively the pancreatic islet β cells to improve insulin secretion and glucolipid metabolism by effectively inhibiting the glucose-toxicity, lipotoxicity and the oxidative stress of pancreatic tissue in type 2 diabetic rats.

[**Key words**] type 2 diabetic rats; pancreatic islet β cells; Tangzhiping; free fatty acid; oxidative stress

2 型糖尿病以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能受损为主要病理生理基础,而胰岛 β 细胞功能受损是糖尿病发生、发展的决定因素。研究表明,胰岛 β 细胞功能受损与胰岛 β 细胞凋亡增加密切相关^[1]。近年研究显示,糖尿病状态下,高血糖和/或高游离脂肪酸(FFA)介导的氧化应激毒性在胰岛 β 细胞凋亡过程中发挥了重要的作用^[2]。改善氧化应激状态,保护胰岛细胞结构和功能可能成为治疗糖尿病的有效措施。本研究拟通过建立 2 型糖尿病大鼠模型,采用复方中药糖脂平治疗糖尿病大鼠,观察糖脂平对糖尿病大鼠糖、脂毒性及胰腺组织氧化应激的影响,为说明糖脂平治疗糖尿病的作用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 8 周龄左右 SPF 级健康雄性 SD 大鼠,体质量(200 ± 20) g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2002-0003。饲养室温度控制在 20 ℃ 左右,湿度 65% 左右,12 h 明暗交替照明。

1.2 药物与试剂 糖脂平(由桑白皮、丹参、大黄、黄连等药物组成)浸膏,由北京中医药大学东方医院制剂室制备。链脲佐菌素(STZ)购自美国 Sigma 公司,批号 040103; α -硫辛酸购自美国 Puritan's Pride 公司,批号 006006; 超氧化物歧化酶(SOD,批号 20070321)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px,批号

20070612)、丙二醛(MDA,批号20070611)试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.3 仪器 全自动生化分析仪(德国西门子);GD8-DCA2000⁺糖化血红蛋白分析仪(德国拜耳);WL9-ONETOUCH Ultra 稳豪血糖仪(美国强生);Olympus IX71-A22FL/PH 型倒置荧光显微镜(日本)。

2 方法

2.1 动物模型的建立和分组处理 SD大鼠适应性饲养1周,造模前随机选择10只为正常对照组,其余大鼠喂以高脂饲料,对照组喂以常规饲料,大鼠均自由进食进水。在高脂饮食8周后,禁食不禁水12h,实验组一次性ip 30 mg·kg⁻¹链脲佐菌素(STZ),72h后测血糖 ≥ 16.7 mmol·L⁻¹为糖尿病大鼠。将糖尿病模型鼠随机分为3组:模型组、糖脂平组、 α -硫辛酸组,每组10只。糖脂平组予糖脂平按生药20 g·kg⁻¹ ig, α -硫辛酸组予 α -硫辛酸20 mg·kg⁻¹ ig,其他2组大鼠予等体积蒸馏水 ig,连续处理8周。每周测血糖、体质量1次。

2.2 血糖、胰岛素及游离脂肪酸水平检测 大鼠在10%水合氯醛麻醉下腹主动脉取血至死,留取血清,-70℃保存。FPG采用葡萄糖氧化酶法测定,HbA1c采用离子交换层析法检测,FINS采用放射免疫法测定,FFA采用比色法测定。

2.3 胰腺组织病理观察 大鼠在10%水合氯醛麻醉下剖腹取胰腺,置于4%多聚甲醛中固定,石蜡包埋,制成2 μ m切片,经HE染色后,在光镜下观察胰腺组织的病理形态学改变。

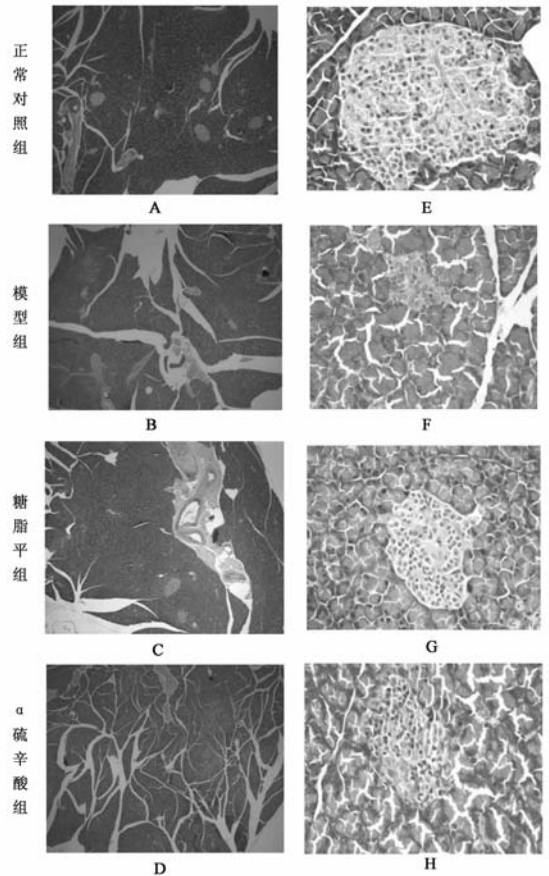
2.4 胰腺组织氧化应激指标测定 大鼠在10%水合氯醛麻醉下取胰腺组织,冰PBS液洗净残留血液后,取0.5 g加4.5 mL冰生理盐水制作成10%组织匀浆,低温离心取上清液,采用化学比色法测定胰腺组织SOD,GSH-Px活性和MDA含量。

2.5 统计学处理 应用SPSS 13.0统计软件包处理数据,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用LSD-t,SNK-q检验,相关性采用多元线性相关分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 胰腺组织病理形态学变化 常规HE染色,放大100倍镜头下观察10个视野,计数胰岛数目;放大400倍镜头下观察胰岛组织形态。正常组:15个胰岛/10个视野,胰岛大小及细胞分布未见显著改变;模型组:10个胰岛/10个视野,胰岛重度萎

缩,胰岛面积明显变小,胰岛细胞脱失,细胞类型不清,病变明显;糖脂平组及 α -硫辛酸组病变存在,但明显较轻,且糖脂平组病变轻于 α -硫辛酸组。见图1。



A,E. 正常对照组;B,F. 模型组;C,G. 糖脂平 20 g·kg⁻¹组;
D,H. α -硫辛酸 20 mg·kg⁻¹组

图1 糖脂平对2型糖尿病大鼠胰腺组织病理形态学的影响
(HE染色A-D $\times 100$,E-H $\times 400$)

3.2 体质量、血糖、游离脂肪酸、胰岛素水平变化 与正常对照组比较,各组糖尿病大鼠BM明显下降,FPG,FFA,HbA1c均升高,FINS水平均下降($P < 0.01$ 或 0.05)。与模型组比较,糖脂平组、 α -硫辛酸组大鼠体质量、FPG,FFA,HbA1c及FINS水平均明显改善($P < 0.01$ 或 0.05)。见表1。

3.3 胰腺组织氧化应激指标变化 与正常对照组比较,各组糖尿病大鼠胰腺组织中MDA含量明显升高($P < 0.05$ 或 0.01),而SOD,GSH-Px活性及抗氧化比值SOD/MDA显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);经糖脂平、 α -硫辛酸处理后,上述改变较模型组明显减轻($P < 0.01$);但两治疗组间各指标差异

均无统计学意义。见表 2。

表 1 各组大鼠体质量、血糖、游离脂肪酸、胰岛素水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	BM/g	FPG/mmol·L ⁻¹	HbA1c/%	FINS/mmol·L ⁻¹	FFA/ μ mol·L ⁻¹
正常对照	-	10	452 ± 78	5.02 ± 0.70	5.27 ± 0.52	18.27 ± 7.52	412.9 ± 87.2
模型	-	8	302 ± 56 ²⁾	26.24 ± 4.15 ²⁾	17.03 ± 3.89 ²⁾	10.08 ± 2.56 ²⁾	644.5 ± 106.2 ²⁾
糖脂平	20	9	401 ± 67 ^{1,4)}	16.85 ± 3.22 ^{2,4)}	10.46 ± 2.72 ^{2,4)}	15.19 ± 4.85 ^{1,4)}	449.6 ± 90.5 ^{1,4)}
α -硫辛酸	0.02	9	379 ± 62 ^{1,4)}	20.04 ± 5.26 ^{2,4)}	14.54 ± 3.08 ^{2,3)}	12.32 ± 2.77 ^{2,3)}	502.3 ± 102.4 ^{2,4)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 各组大鼠胰腺组织氧化应激指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	MDA /nmol·mg ⁻¹	SOD /U·mg ⁻¹	GSH-Px /U·mg ⁻¹	SOD/MDA /U/nmol
正常对照	-	10	1.82 ± 0.27	32.69 ± 2.45	2.34 ± 0.32	18.63 ± 2.76
模型	-	8	3.55 ± 0.24 ²⁾	24.40 ± 3.12 ²⁾	1.43 ± 0.46 ²⁾	6.89 ± 0.97 ²⁾
糖脂平	20	9	2.19 ± 0.56 ^{1,4)}	30.08 ± 2.70 ⁴⁾	2.02 ± 0.32 ⁴⁾	14.34 ± 2.85 ^{1,4)}
α -硫辛酸	0.02	9	2.17 ± 0.68 ^{1,4)}	30.11 ± 2.49 ⁴⁾	2.03 ± 0.27 ⁴⁾	13.52 ± 4.93 ^{1,4)}

3.4 FPG, FFA, FINS 与胰腺组织 MDA, SOD, GSH-Px 水平的相关性分析 FPG 水平分别与胰腺组织 SOD, GSH-Px 活性呈显著负相关 ($r = -0.206, P < 0.01$; $r = -0.217, P < 0.01$), 与 MDA 含量呈显著正相关 ($r = 0.708, P < 0.01$); FFA 水平分别与胰腺组织 SOD, GSH-Px 活性呈显著负相关 ($r = -0.194, P < 0.01$; $r = -0.226, P < 0.01$), 与 MDA 含量呈显著正相关 ($r = 0.640, P < 0.01$); FINS 水平分别与胰腺组织 SOD, GSH-Px 活性呈显著正相关 ($r = 0.722, P < 0.01$; $r = 0.679, P < 0.01$), 与 MDA 含量呈显著负相关 ($r = -0.314, P < 0.01$)。

4 讨论

近来研究表明,氧化应激与糖尿病的发生、发展密切相关,糖尿病状态下持续的高血糖、高游离脂肪酸(FFA)所产生的糖、脂毒性可诱导胰岛 β 细胞凋亡增多而增殖减少,其机制涉及氧化应激^[1-2]。大量研究证实,实验性糖尿病动物模型胰腺组织中存在显著的氧化应激反应,机体氧化-抗氧化防御系统发生紊乱,氧化能力显著超过抗氧化能力,活性氧簇及脂质过氧化产物大量蓄积,造成胰腺组织氧化损伤^[3]。与机体其他组织细胞相比,胰岛 β 细胞更容易受到氧化损伤而发生凋亡,因为胰岛是所有组织中对氧化应激最敏感的组织,胰岛具有最弱的抗氧化屏障,胰岛中抗氧化酶的含量在所有组织中是最低的^[4]。Sakuraba 等^[5]研究 2 型糖尿病患者发现,氧化应激产物的过度表达可引起胰岛 β 细胞 DNA 损伤,从而使胰岛 β 细胞数量下降。目前已经比较

公认的是,高血糖和/或高 FFA 介导的线粒体内氧化应激毒性是胰岛 β 细胞凋亡的直接原因^[6]。MDA 是脂质过氧化产物,胰腺组织中 MDA 水平的高低可反映胰岛细胞脂质氧化的速率或强度及细胞损伤的程度。而人体内存在的抗氧化酶系(SOD, GSH-Px, CAT 等),在阻止胰腺组织氧化应激损伤中起重要作用。抗氧化比值 SOD/MDA 作为综合指标能清楚地反映机体组织综合氧化应激反应程度,其值过低时,机体可因氧化/抗氧化失衡(失代偿)而引发组织氧化损伤^[7]。因此,应用抗氧化剂如 α -硫辛酸、褪黑素及维生素 C 等进行抗氧化治疗,改善氧化应激状态,减轻胰腺组织氧化损伤,从而保护胰岛 β 细胞功能,延缓糖尿病状态下胰腺组织功能的进行性衰减,是治疗糖尿病,改善糖、脂代谢的关键措施^[8]。

本研究显示,与正常组大鼠比较,各组糖尿病大鼠体质量明显下降,血糖, HbA1c, FFA 水平明显升高,空腹胰岛素水平显著下降,病理形态观察显示胰岛形态不规则,胰岛萎缩及胰岛数量减少,胰岛细胞脱失等,说明已存在明显的胰腺组织损害,胰岛 β 细胞凋亡,胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能严重受损。进一步分析发现,各组糖尿病大鼠胰腺组织抗氧化酶(SOD, GSH-Px)活性较正常组显著降低,脂质过氧化产物丙二醛(MDA)含量明显增加,抗氧化比值 SOD/MDA 显著下降,说明胰腺组织存在明显的氧化应激状态。经糖脂平、 α -硫辛酸处理后, BM, FPG, HbA1c, FFA, FINS 水平较模型组均明显改善 (P

均 <0.01),提示胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能明显恢复,糖、脂代谢改善。两治疗组SOD,GSH-Px活性较模型组明显升高,MDA含量下降,抗氧化比值SOD/MDA升高,提示胰腺组织氧化应激状态明显改善(P 均 <0.01)。病理观察显示两治疗组胰腺组织病理改变较模型组明显减轻,提示胰岛 β 细胞凋亡减少,胰腺组织结构得到部分修复。将FPG,FFA,FINS水平分别与胰腺组织SOD,GSH-Px,MDA水平进行相关性分析后发现,FPG,FFA分别与胰腺组织SOD,GSH-Px活性呈显著负相关,与MDA含量呈显著正相关;FINS水平与胰腺组织SOD,GSH-Px活性呈显著正相关,与MDA含量呈显著负相关。由此可以推测,糖脂平改善糖尿病大鼠糖、脂代谢,减轻胰腺组织的结构和功能损害,其机制部分与其抑制胰腺组织氧化应激损伤有关。结果表明,糖脂平具有较强的抗氧化应激作用,能够有效改善糖尿病大鼠胰腺组织的氧化应激损伤,修复胰腺组织形态结构,减少胰岛 β 细胞凋亡,保护胰岛 β 细胞功能,进而改善胰岛素分泌及糖、脂代谢。两治疗组间比较,糖脂平组大鼠在BM,FPG,HbA1c,FFA及FINS水平等方面的改善优于 α -硫辛酸(P 均 <0.05),且病理改变亦相对减轻,但氧化应激指标比较未见显著性差异,说明复方中药糖脂平在改善胰岛素分泌及糖、脂代谢方面的作用强于 α -硫辛酸,其机制除抑制氧化应激损伤、保护胰岛 β 细胞外,可能与其直接对抗糖、脂毒性及其他多靶点的效用机制有关。

糖脂平由桑白皮、丹参、大黄、黄连等药物组成,具有清热解毒、化痰活血之功,临床用于治疗初诊2型糖尿病及糖耐量低减(IGT),安全有效^[9]。现代药理学研究表明^[10],桑白皮、丹参具有降血糖、抗氧化、减轻组织损伤,修复组织结构等作用。大黄、黄连具有明显的降血糖、降血脂、抗氧化作用。本研究结果表明,糖脂平可能是通过改善糖、脂毒性介导的胰腺组织氧化应激状态,以达到其对2型糖尿病模型大鼠胰腺组织功能保护和组织修复作用。这可能为糖尿病的治疗提供新思路,为糖尿病临床防治用药提供实验依据。但其通过氧化应激介导的何种下

游信号转导途径发挥胰腺组织保护作用有待于进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Butler A E, Janson J, Bonner-Weir S, et al. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2003, 52:102.
- [2] Piro S, Anello M, Di Pietro C, et al. Chronic exposure to free fatty acid or high glucose induces apoptosis in rat pancreatic islets: possible role of oxidative stress[J]. *Metabolism*, 2002, 51:1340.
- [3] Ihara Y, Toyokuni S, Uchida K, et al. Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic β -cells of GK rats, a model of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 1999, 48(4): 927.
- [4] Evans J L, Goldfine I D, Maddux B A, et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes[J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(4): 599.
- [5] Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, et al. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese type 2 diabetes patients[J]. *Diabetologia*, 2002, 45(2):85.
- [6] Fariss M W, Chan C B, Patel M, et al. Role of mitochondria in toxic oxidative stress[J]. *Mol Interv*, 2005, 5(7): 94.
- [7] Porras A, Zuluaga S, Valladares A, et al. Long-term treatment with insulin induces apoptosis in brown adipocytes:role of oxidative stress[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(5): 5390.
- [8] 梁丽,李成江. 2型糖尿病的抗氧化治疗[J]. *国外医学·老年医学分册*, 2006, 27(3):133.
- [9] 高彦彬,周晖,关菘,等. 中药糖脂平胶囊干预糖耐量低减的临床研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2007, 30(12):846.
- [10] 崔俊,王友群,常菲菲. 糖尿病早期中药复方的筛选及机制研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 19(18):1725.

[责任编辑 聂淑琴]