

苦瓜的降糖作用及机制研究进展

丁雷¹, 朱怡霏¹, 李梅¹, 吴丽丽², 秦灵灵³, 刘铜华^{2*}

(1. 北京中医药大学第二临床医学院, 北京 100078; 2. 北京中医药大学中医养生研究所, 北京 100029; 3. 北京中医药大学, 北京 100078)

[摘要] 苦瓜自古以来就是一味药食两用的中药, 中医本草古籍中对其性味归经、功效主治的论述大同小异。苦瓜营养价值丰富, 富含多种维生素、矿物质, 目前已被广泛应用于制作各种膳食补充剂以及功能性食品。同时苦瓜也是迄今为止在传统替代医学中研究最深入的天然药物之一, 其药理作用广泛, 尤其是治疗代谢性疾病。临床试验已经证实苦瓜具有降糖作用, 并且可以降低血脂、减轻体质量等, 从而综合改善代谢。对苦瓜治疗糖尿病的机制研究显示苦瓜可以通过改善胰岛 β 细胞功能、改善胰岛素抵抗、抑制肠道内葡萄糖的吸收及抗炎和抗氧化应激等多方面发挥降糖作用。然而目前针对苦瓜降糖的药理作用及各种机制研究缺乏统一的标准, 安全性也尚未得到充分证实。继续深入研究苦瓜的降糖作用及机制, 探究苦瓜的活性成分、明确药效的物质基础并提取得到结构清晰的单体化合物, 印证其有效性和安全性, 有助于苦瓜药食同源价值的开发利用并且进一步应用于临床, 将苦瓜的降糖作用应用于临床具有重要的经济效益和社会意义。

[关键词] 苦瓜; 糖尿病; 胰岛 β 细胞功能; 胰岛素抵抗; 炎症; 氧化应激

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R284; R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)10-0204-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210807

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210319.1540.001.html>

[网络出版日期] 2021-3-22 10:11

Progress on Hypoglycemic Effect and Mechanism of *Momordica charantia*

DING Lei¹, ZHU Yi-fei¹, LI Mei¹, WU Li-li², QIN Ling-ling³, LIU Tong-hua^{2*}

(1. Second Clinical College of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;
2. Institute of Chinese Medicine Health Preservation,
Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

[Abstract] *Momordica charantia* has been a traditional Chinese medicine (TCM) and food since ancient times. The discussions on its nature, taste and efficacy in ancient books of TCM are almost the same. With a high nutritional value, *M. charantia* is rich in a variety of vitamins and minerals, and has been widely used in the production of a wide range of dietary supplements and functional foods. At the same time, *M. charantia* is one of the most deeply studied natural medicines in traditional alternative medicine, with a wide range of pharmacological effects, especially in the treatment of metabolic diseases. Clinical trials have confirmed that *M. charantia* has a hypoglycemic effect, and could reduce blood lipids and weight loss, so as to improve metabolism in a comprehensive manner. According to the study on the mechanism of *M. charantia* in the treatment of diabetes, *M. charantia* could reduce blood sugar by improving islet β -cell function, improving insulin resistance, inhibiting intestinal glucose absorption and resisting inflammation and oxidative stress.

[收稿日期] 20201125(004)

[基金项目] 中医药防治内分泌代谢病平台建设与创新中药和保健产品研发基金项目(1130065120002); 中医药防治糖尿病及其并发症学科创新引智基地项目(B20055)

[第一作者] 丁雷, 硕士, 从事中医药防治糖尿病及其并发症的临床与实验研究工作, E-mail: 254794100@qq.com

[通信作者] * 刘铜华, 博士, 教授, 从事中医药防治糖尿病及其并发症的临床与实验研究工作, E-mail: thliu@163.vip.com

However, at present, there is a lack of unified standards for the hypoglycemic effects and various mechanisms of action of *M. charantia*, and the safety has not been fully confirmed. Further studies shall be conducted to investigate the hypoglycemic effect and mechanisms of *M. charantia*, explore active components of *M. charantia*, define the pharmacodynamics material basis, extract monomer compounds with a clear structure and confirm its effectiveness and safety, which is helpful to develop and utilize the homologous value of medicine and food of *M. charantia* and further apply it in clinic. The application of the hypoglycemic effect of *M. charantia* in clinic has important economic benefits and a social significance.

[Key words] *Momordica charantia*; diabetes; islet β -cell function; insulin resistance; inflammation; oxidative stress

2型糖尿病(T2DM)是由胰岛素抵抗伴随胰岛 β 细胞功能缺陷所致^[1],常伴有其他代谢异常的一种慢性代谢性疾病。近几十年来随着生活方式的改变,中国糖尿病患病率显著增长^[2-3],至2019年约有11%的人患糖尿病^[4],患病总人数世界第一^[5],而对糖尿病的知晓率、治疗率和控制率均过低^[6]。且发病呈年轻化趋势,增加了慢性并发症的风险^[7],是糖尿病致残率和死亡率不断升高的主要原因。伴随我国人口老龄化,糖尿病造成的经济负担正不断加重,对糖尿病的初级预防应成为国家优先事项^[6]。多项研究证实改变饮食结构的生活方式干预可以有效防治糖尿病,包括富含维生素、矿物质^[8]、膳食纤维^[9]等的植物性食物。糖尿病患者对常规治疗的抗药性、难依从性为使用有效的天然药物和膳食补充剂铺平了道路^[10]。营养学研究证实与一些常见的蔬菜相比,苦瓜(*Momordica charantia*)的营养成分含量更高,富含多种维生素、矿物质^[11]及纤维素等。尤其是维生素C和膳食纤维^[12],这使得苦瓜成为一种有效的膳食补充剂。

苦瓜是迄今为止研究最广泛的传统医学药物之一^[13],每年以“*Momordica charantia*”作为关键词撰写的研究论文数量稳定增长^[14]。在亚洲及南美洲一些国家的传统医学如中医、阿育吠陀医学等,苦瓜被应用于治疗糖尿病^[15]。苦瓜对糖尿病的药理作用及各种机制研究正不断深入,然而研究缺乏统一的标准,苦瓜的品种、提取方法不同,最佳剂量、安全范围尚未明确。本文对苦瓜治疗糖尿病的药理作用以及各种机制研究进行综述,为更加深入的探究苦瓜的降糖作用提供理论基础,为进一步开发、应用提供科学依据。

1 苦瓜在中医古籍中的记载

苦瓜是一味药食同源的中药,全株均可入药。最早在地方性本草书籍《滇南本草》中记载:“苦瓜,味苦,性寒。入心、脾、肺三经。除邪热,解劳乏,清

心明目。泻六经实火,清暑益气,止烦渴。”书中另述干苦瓜叶研末后以酒送服治疗疗疮火毒神效。李时珍《本草纲目》中记载:“苦瓜,气味苦,寒,无毒,主治除邪热,解劳乏,清心明目;(子)益气壮阳。”苦瓜生熟不同,性味主治也不一致,《本草求真》写道:“盖谓生则性寒,熟则性温。用此生青性寒,以为除热解烦,清心明目之品。宜待熟赤取子为食。盖谓其子苦甘,内藏真火,用此性热,以为壮阳益气之功。共此一味,而生熟不同,寒热迥别。”《本经逢原》亦有相似论述:“苦瓜,生青,熟赤。生则性寒,熟则性温。”现在人们用来入药的都是青绿色未完全成熟的苦瓜,取其清热之功,《泉州本草》述:“主治烦热消渴引饮,风热赤眼,中暑下痢”。王孟英《随息居饮食谱》中论述了苦瓜的食疗养生作用:“苦瓜清则苦寒,涤热,明目,清心。可酱可腌。中寒者(寒底)勿食。熟则色赤,味甘性平,养血滋肝,润脾补肾。”章穆《调疾饮食辩》中:“此瓜嫩时色青,味极苦,能除邪热,解劳乏,清心明目。老则色红,味极甘,能益肝肾,壮阳明目……暑月不拘有热无热,宜多食。目疾人更宜多食。”结合《中药大辞典》^[16]《中华本草》^[17]总结:苦瓜味苦,性微寒;归肺、心、脾三经;清热泻火、除烦止渴、清暑益气、清心明目;主治热病烦渴引饮,消渴,中暑,赤眼疼痛,痢疾等;外用治疗疗疮疖肿等。《中国糖尿病防治指南》^[5]在中医辨证分型上提出分脾瘕和消瘕:脾瘕以T2DM为主,多因过食肥甘、久坐少动以致中满内热;消瘕多因脏腑柔弱、情志怫郁或卫分郁热导致气分热盛,包括1型糖尿病及部分T2DM证转消渴者。所以苦瓜适用于治疗辨证属中满内热的脾瘕以及进展后热伤气阴导致的消渴。

2 苦瓜治疗糖尿病的临床研究

目前已经进行了多项苦瓜治疗T2DM的临床试验。KRAWINKEL等^[18]对52例糖尿病前期患者进行随机单盲对照、交叉干预试验,证实每天服用

干苦瓜粉剂 2.5 g 可以显著降低空腹血糖,且入组时空腹血糖基线越高,苦瓜的降糖作用越明显。CORTEZ-NAVARRETE 等^[19]对 24 例糖尿病患者进行随机双盲安慰剂对照试验,在 3 个月里每天早晚各服用 2 粒 500 mg 苦瓜粉胶囊,结果显示苦瓜粉显著降低糖尿病患者的糖化血红蛋白(HbA1c),体质量,腰围,脂肪百分比,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的 2 h 血糖及血糖曲线下面积(AUC),显著提高胰岛素分泌第一时相、总胰岛素分泌及胰岛素 AUC,而胰岛素敏感性没有受到任何干预的影响,证实苦瓜可能通过促进胰岛素分泌来治疗糖尿病。在 INAYAT 等^[20]的随机双盲对照试验中,95 例未经药物治疗的糖尿病患者分为 3 组分别服用苦瓜粉 2, 4 g·d⁻¹及格列本脲 2.5 mg·d⁻¹,结果显示 3 组均显著降低空腹血糖及 HbA1c,但苦瓜组 OGTT 的 2 h 血糖未见明显下降。苦瓜组的血脂、动脉粥样硬化指数、体质量、收缩压等指标均有所改善,而格列本脲组未见明显作用。所以苦瓜的降糖作用对比格列

本脲较弱,但是可以改善血脂、减轻体质量等,从而比格列本脲更有效地改善糖尿病心血管相关危险因素。FUANGCHAN 等^[21]对照二甲双胍进行了一项为期 4 周的多中心、随机双盲对照试验,入组 143 例糖尿病患者,结果显示服用苦瓜粉胶囊 2 g·d⁻¹可以显著降低血糖,其降糖效果不及二甲双胍。但也有试验证实在标准治疗的基础上加用苦瓜胶囊未能改善血糖控制不佳的糖尿病患者的 HbA1c 水平^[22]。PETER 等^[23]对 10 项苦瓜治疗 T2DM 的临床试验(n=1 045)进行 Meta 分析得出结论,苦瓜单药制剂能显著降低空腹血糖、餐后血糖和 HbA1c,并且没有严重不良反应的报道,但是证据质量整体偏低,样本总体中度至高度偏倚风险。

目前苦瓜治疗 T2DM 的临床试验证实了苦瓜的降糖作用,同时还可以降血脂、减轻体质量等,综合改善代谢。但还需要通过更为严密的大样本随机双盲对照试验来进一步明确有效性及安全性。苦瓜治疗糖尿病的临床试验总结见表 1。

表 1 苦瓜治疗糖尿病的临床试验总结

Table 1 Summary of clinical trials of *Momordica charantia* in the treatment of diabetes mellitus

药物	方法	受试者	时间	结果
苦瓜粉 2.5 g·d ⁻¹	随机、单盲、安慰剂对照、交叉干预	52 名糖尿病前期患者	每个研究周期 8 周,中间清洗 4 周	显著降低空腹血糖,且入组时空腹血糖基线越高,苦瓜的降糖作用越明显 ^[18]
苦瓜粉胶囊 2 粒/bid 每粒 500 mg	随机、双盲、安慰剂对照	24 名糖尿病患者	3 个月	显著降低 HbA1c,体质量,腰围,脂肪百分比,OGTT 的 2 血糖以及血糖 AUC,显著增加胰岛素分泌第一时相、总胰岛素分泌以及胰岛素 AUC ^[19]
苦瓜粉 2, 4 g·d ⁻¹ , 格列本脲 2.5 mg·d ⁻¹	随机、双盲、安慰剂对照	95 名糖尿病患者	10 周	均能显著降低空腹血糖及 HbA1c,苦瓜的降糖作用对比格列本脲较弱。苦瓜可以改善血脂、动脉粥样硬化指数、体质量、收缩压等,而格列本脲组未见明显作用 ^[20]
0.5, 1, 2 g·d ⁻¹ 苦瓜粉胶囊,二甲双胍 1 g·d ⁻¹	多中心、随机双盲对照	143 名糖尿病患者	4 周	2 g·d ⁻¹ 的苦瓜治疗有温和的降血糖作用,其降糖作用不及二甲双胍 1 g·d ⁻¹ ^[21]
标准治疗的基础上加用苦瓜胶囊 2 g·d ⁻¹	随机、双盲、安慰剂对照	40 名糖尿病患者	3 个月	对空腹血糖, HbA1c 无显著影响 ^[22]
苦瓜单药制剂	Meta 分析	1 045 名糖尿病患者	4~16 周	可改善 T2DM 患者的血糖控制 ^[23]

3 苦瓜降糖的机制研究

3.1 改善胰岛β细胞功能 DM 中导致β细胞功能障碍进展的学说包括胰岛素抵抗引起胰岛素分泌需求增加后的失代偿,糖毒性、脂毒性引起的β细胞脱敏以及β细胞凋亡、去分化等等^[24]。总结各学说,改善胰岛β细胞功能的关键在于β细胞的数量及β细胞正常分泌胰岛素的功能^[25]。HAFIZUR 等^[26]证实苦瓜果肉乙醇提取物治疗的糖尿病大鼠胰岛大小,β细胞总面积和β细胞数量较无治疗的模型组增加近一倍,模型组大鼠β细胞中的胰岛素颗粒明显

减少,而苦瓜组含有较多的胰岛素颗粒,显著改善了糖尿病大鼠的空腹血糖、血清胰岛素和β细胞功能。ABDEL-RAHMAN 等^[27]证实苦瓜乙醇提取物可以提高胰岛β细胞中的胰岛素含量,降低胰岛α, δ 细胞中的胰高血糖素和生长抑素含量。MALEKSHAHI 等^[28]用苦瓜粉饲喂糖尿病大鼠 6 周,治疗组提高了胰岛素和胰十二指肠同源盒 1 基因(PDX1)的表达,并且胰岛数量和大小明显增加。ABDOLLAHI 等^[29]证实苦瓜水提物减轻了糖尿病大鼠的胰腺损伤,增加了β细胞的数量并升高其血

清胰岛素水平。WEI等^[30]证实热风干燥的苦瓜提取物可以提高 β 细胞的增殖活性和抗氧化活性,而ZHU等^[31]的实验结果与前者相反,冷冻干燥的苦瓜粉可以保护包括胰岛 β 细胞在内的胰腺组织,减少胰岛细胞的丢失,降糖效果比热风干燥要好。KELLER等^[32]通过乙醇提取苦瓜中富含皂苷的组分,首次在体外静态孵育实验中证实苦瓜皂苷可以刺激胰岛素分泌。RU等^[33]证实硒化的苦瓜多糖可以提高胰岛素水平和抗氧化酶活性。BHAT等^[34]研究显示苦瓜水提取物中的极性分子通过提高细胞内 Ca^{2+} 浓度使L-细胞去极化进而释放胰高血糖素样肽1(GLP-1),GLP-1可以促进 β 细胞增殖和胰岛素分泌,并抑制胰高血糖素从而降低血糖。

3.2 改善胰岛素抵抗 胰岛素在葡萄糖稳态中主要通过胰岛素信号转导通路对外周靶器官直接作用,虽然在不同的靶组织中有不同的功能分支,但仅是远端效应器不同,其近端成分相似^[35]。所以调节胰岛素信号通路可以增强外周靶组织对胰岛素的敏感性并增加对葡萄糖的摄取。WANG等^[36]证实苦瓜多糖提取物可以增加T2DM小鼠骨骼肌中葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)和肝脏中胰岛素受体底物1(IRS1)的表达,降低胰岛素水平。并在体外实验中对 β 细胞用高糖诱导产生细胞毒作用,用苦瓜多糖孵育72 h后显示保护作用不明显,提示苦瓜多糖的降糖作用可能是通过增强胰岛素敏感性而不是减轻 β 细胞功能障碍。多项实验均证实苦瓜可以通过增强胰岛素信号通路中胰岛素受体(IR),胰岛素受体底物(IRS)及下游蛋白的表达,促进GLUT4的转位从而增加对葡萄糖的摄取来改善高血糖^[37-39]。LO等^[40]证实苦瓜种子提取物主要调节肌肉和脂肪组织中的胰岛素信号通路,并从中分析鉴定得到降血糖的蛋白质成分胰蛋白酶抑制剂(TI),TI与IR结合增强IR的激酶活性,刺激IR下游通路。接着从TI中分离得到苦瓜胰岛素受体结合蛋白(McIRBP)^[41],证实与IR结合后促进IR蛋白磷酸化,调节磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路,促进细胞摄取葡萄糖,并用基因芯片分析验证McIRBP影响胰岛素信号通路的相关基因。该团队进一步分离纯化得到多肽McIRBP-9^[42],McIRBP-9促进IR蛋白磷酸化及GLUT4转位。动物实验验证McIRBP-9通过靶向IR信号通路改善糖尿病小鼠的糖耐量和HbA1c水平。YANG等^[43]证实苦瓜粉饲喂可以抑制糖尿病大鼠肝脏、肌肉和附睾脂肪中的核转录因子- κ B(NF- κ B)和c-Jun氨基末

端激酶(JNK)磷酸化,促进IRS1,Akt磷酸化,显示苦瓜可以抑制胰岛素信号通路上游的负调控蛋白来改善胰岛素抵抗。MA等^[44]同样证实苦瓜乙醇提取物可以抑制T2DM大鼠骨骼肌中胰岛素信号通路上游的负调控蛋白:细胞因子信号传导抑制蛋白-3(SOCS-3)和JNK,增强GLUT4的表达。TAKAHASHI等^[45]发现苦瓜中的化合物13-oxo-OTA能诱导脂肪细胞分泌脂联素从而增加葡萄糖的摄取。

3.3 抑制肠道的葡萄糖吸收 中葡萄糖的消化吸收主要在小肠,小肠上皮中的消化酶将淀粉等碳水化合物催化水解成单糖吸收。越来越多的研究证实肠道菌群失调通过多种机制导致T2DM,包括肠道通透性增加、低度内毒素血症、短链脂肪酸(SCFA)和支链氨基酸(BCAA)的变化以及胆汁酸代谢的紊乱等^[46]。苦瓜可以通过抑制肠道麦芽糖酶、蔗糖酶和胰脂酶的活性减少碳水化合物的消化吸收^[47]。WU等^[48]用人结肠腺癌(Caco-2)细胞模型模拟小肠上皮细胞,实验证实苦瓜中的一些葫芦烷三萜类化合物可以在该模型细胞内转运,推测苦瓜可能通过减少肠道的葡萄糖吸收起到降糖作用。POOVITHA等^[49]证实从苦瓜中提取的蛋白在体外实验可以竞争性抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的活性,并进一步在动物实验中证实苦瓜蛋白提取物能显著降低T2DM大鼠OGTT的血糖峰值和AUC,其降糖水平与阿卡波糖相当。苦瓜的品种、提取部位及提取方法的不同,对 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性的抑制率也有所不同^[50-52]。GAO等^[53-54]的2实验先后通过发酵的苦瓜多糖以及发酵的苦瓜汁治疗T2DM大鼠,结果显示苦瓜重塑了T2DM大鼠肠道菌群的结构和功能,增加了肠道菌群的多样性和有益菌群的丰富度,提高了SCFA的水平,从而改善糖脂代谢。ZHU等^[55]也证实苦瓜显著改善了T2DM大鼠肠道菌群的比例而不干扰正常菌群的多样性,并能抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路来降低空腹血糖和血清胰岛素水平。

3.4 抗炎和抗氧化应激 低度炎症和氧化应激可以导致糖尿病及其并发症的发生与发展^[56]。NERURKAR等^[57]证实冷冻干燥的苦瓜汁通过抑制巨噬细胞在脂肪组织中的募集及向炎症表型的极化,进而抑制结肠和肠道微生物的炎症来改善高血糖。JONES等^[58]证实苦瓜中的生物活性肽BG-4通过减少脂多糖(LPS)诱导细胞内活性氧的产生,降低促炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因

子- α (TNF- α)的水平。FACHINAN等^[59]证实苦瓜果汁降低了T2DM大鼠Th1型促炎细胞因子IL-2和 γ -干扰素(IFN- γ)的水平,增加了Th2型抗炎细胞因子IL-4和IL-10的水平。BAI等^[60]证实苦瓜粉通过抑制NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)的降解,JNK/p38的磷酸化来抑制NF- κ B激活,从而减少TNF- α ,IL-6,增加IL-10来减轻肥胖大鼠白色脂肪组织的炎症状态。WANG等^[61]证实苦瓜多糖显著提高超氧化物歧化酶(SOD)水平、降低丙二醛(MDA)水平从而提高机体抗氧化能力来降糖;同样在ZHANG等^[62]的实验中,对苦瓜多糖进行化学修饰形成的苦瓜多糖-

铬复合物显著提高了抗氧化酶活性和胰岛素水平,并且组织学显示该复合物减轻了链脲佐菌素(STZ)诱导小鼠所导致的氧化损伤。ALJOHI等^[63]证实苦瓜果肉在体外实验中呈剂量依赖性的抑制晚期糖基化终末产物(AGEs)和羧甲基赖氨酸(CML)的形成,从而起到抗糖基化和抗氧化作用。CHONG等^[64]论述了苦瓜有助于治疗内质网应激从而改善氧化应激。ABAS等^[65]证实苦瓜提取物增加内皮细胞一氧化氮合成酶(eNOS)的表达来升高主动脉组织中的一氧化氮(NO)水平,改善糖尿病血管内皮的氧化应激。苦瓜降糖的机制总结见表2。

表2 苦瓜降糖的机制总结

Table 2 Summary of mechanism of reducing blood sugar in *Momordica charantia*

降糖机制	实验药物	实验模型	实验结果
改善胰岛 β 细胞功能	苦瓜果肉乙醇提取物	STZ诱导的Wistar大鼠	增加胰岛大小、 β 细胞总面积和 β 细胞数量 ^[26]
	苦瓜乙醇提取物	STZ诱导的Wistar大鼠	提高胰岛 β 细胞中的胰岛素含量,降低胰岛 α 、 δ 细胞中的胰高血糖素和生长抑素含量 ^[27]
	苦瓜粉饲料	STZ诱导的大鼠	增强胰岛素和PDX1基因的表达,增加胰岛数量和大小 ^[28]
	苦瓜水提物	STZ诱导的SD大鼠	减轻胰腺损伤,增加胰岛 β 细胞的数量 ^[29]
	热干燥的苦瓜水提物	NIT-1 β 细胞	提高 β 细胞的增殖活性和抗氧化活性 ^[30]
	苦瓜冻干粉	高脂高糖饲料联合STZ诱导的SD大鼠	可以保护包括胰岛 β 细胞在内的胰腺组织,减少胰岛细胞的丢失 ^[31]
	苦瓜皂苷	MIN6 β 细胞	促进胰岛素分泌 ^[32]
	硒化苦瓜多糖	STZ诱导的昆明种小鼠	提高胰岛素水平 ^[33]
	苦瓜水提物	STZ诱导的Wistar大鼠	通过增加GLP-1促进 β 细胞增殖和胰岛素分泌 ^[34]
	改善胰岛素抵抗	富含苦瓜素的苦瓜提取物	高脂诱导的KK/HIJ小鼠RIN-m5F细胞
苦瓜种子水提物		STZ诱导的Balb/c小鼠和ob/ob小鼠	激活肌肉和脂肪组织中的胰岛素信号传导通路。并从中分析鉴定得到蛋白质成分TI, McIRBP和多肽mcIRBP-9 ^[40-42]
苦瓜粉		高脂诱导的OLETF大鼠	抑制肝脏、肌肉和附睾脂肪的NF- κ B和JNK磷酸化,促进IRS1, Akt磷酸化 ^[43]
苦瓜乙醇提取物		高脂联合STZ诱导的SD大鼠	抑制骨骼肌中胰岛素信号通路上游的负调控蛋白SOCS-3和JNK的表达,增强葡萄糖转运蛋白-4(GLUT-4)的表达 ^[44]
抑制肠道的葡萄糖吸收	苦瓜提取物中的化合物13-oxo-OTA	3T3-L1细胞	增强脂肪酸样化合物过氧化物酶增殖剂激活受体 γ (PPAR γ)的蛋白表达,促进其靶基因的转录,升高脂联素水平 ^[45]
	富含三萜类化合物的苦瓜正丁醇提取物	Caco-2细胞模型	减少肠道的葡萄糖吸收 ^[48]
	苦瓜提取物	猪胰腺的 α -淀粉酶,酒酿酵母的 α -葡萄糖苷酶	抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的活性,抑制率与苦瓜的品种、提取部位及提取方法有关 ^[52]
	发酵的苦瓜汁及发酵的苦瓜多糖	高脂联合STZ诱导的Wistar大鼠	重塑肠道菌群的结构和功能,增加肠道菌群的多样性和有益菌群的丰富度,提高了SCFA的水平 ^[53-54]
抗炎和抗氧化应激	苦瓜冻干粉	STZ诱导的SD大鼠	改善肠道菌群的比例而不干扰正常菌群的多样性,并抑制MAPK信号通路 ^[55]
	苦瓜冻干粉	低脂饮食的C57BL/6小鼠	抑制巨噬细胞在脂肪组织中的募集及向炎症表型的极化,进而抑制结肠和肠道微生物的炎症 ^[57]

续表 2

降糖机制	实验药物	实验模型	实验结果
	苦瓜籽中分离纯化的胰蛋白酶抑制剂 BG-4	THP-1 细胞	减少 LPS 诱导产生的细胞内活性氧,降低促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 的水平 ^[58]
	苦瓜果汁	STZ 诱导的 Wistar 大鼠	降低 Th1 型促炎细胞因子 IL-2 和 IFN- γ 的水平,提高 Th2 型抗炎细胞因子 IL-4 和 IL-10 的水平 ^[59]
	苦瓜粉	高脂诱导的肥胖 SD 大鼠	抑制 I κ B α 的降解, JNK/p38 磷酸化来抑制 NF- κ B 的激活,从而减少 TNF- α , IL-6, 增加 IL-10 ^[60]
	苦瓜多糖	STZ 诱导的昆明种小鼠	提高 SOD 水平、降低 MDA 水平 ^[61]
	苦瓜多糖-铬复合物	STZ 诱导的昆明种小鼠	提高抗氧化酶活性,减轻 STZ 诱导所导致的氧化损伤 ^[62]
	苦瓜果肉水提取物	甲基乙二醛孵育的体外蛋白质	抑制 AGEs 和 CML 的形成,起到抗糖基化和抗氧化作用 ^[63]
	苦瓜水提取物	STZ 诱导的 SD 大鼠	促进内皮细胞 eNOS 的表达来升高主动脉组织中的 NO 水平 ^[65]

4 安全性

目前关于苦瓜的研究大多为临床前实验,临床研究中患者数量有限,最常观察到的不良反应包括轻度腹泻和腹痛,在停止使用后消退。有研究报道苦瓜曾引起儿童低血糖昏迷^[66]。长期服用苦瓜的相关风险尚未得到研究。所以苦瓜作为临床降糖药物的安全性尚未得到充分证实。对斑马鱼胚胎进行急性毒性试验结果显示高浓度的苦瓜提取物表现轻微的毒性作用^[67]。目前没有报道口服苦瓜及其各种提取物影响消化系统或中枢神经系统的严重不良反应或戒断反应。另外由于苦瓜蛋白具有抗生育活性,备孕或怀孕的人应谨慎服用苦瓜相关的药物。对葫芦科其他植物过敏的人应始终避免服用苦瓜相关的药物。

5 结语

糖尿病已经成为世界性的公共卫生难题,带来了巨大的疾病负担及经济负担。苦瓜是许多国家传统医学的降糖药物之一,被应用成为有效的膳食补充剂。传统医学在现代医疗中协同增效、减轻毒副作用的疗效十分重要,还需要研究苦瓜与各种药物之间的相互作用关系。苦瓜治疗糖尿病的实验缺乏统一的标准,品种、提取部位及方法各有不同,最佳剂量、安全范围尚未明确。所以标准化活性成分、明确药效的物质基础以及提取鉴别得到结构清晰的单体化合物有利于苦瓜的进一步开发利用。继续深入研究苦瓜并将其应用于临床治疗糖尿病具有重要的经济效益和社会意义。

[参考文献]

[1] RODEN MICHAEL, SHULMAN GERALD I. The integrative biology of type 2 diabetes [J]. Nature,

2019, 576: 51-60.
[2] ZHANG N, DU S M, MA G S. Current lifestyle factors that increase risk of T2DM in China [J]. Eur J Clin Nutr, 2017, 71(7): 832-838.
[3] LI Y, WANG D D, LEY S H, et al. Time trends of dietary and lifestyle factors and their potential impact on diabetes burden in China [J]. Diabetes Care, 2017, 40(12): 1685-1694.
[4] CHOW E, CHAN J. Insulin resistance versus beta-cell dysfunction in type 2 diabetes: where public and personalised health meet [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(2): 92-93.
[5] 中华医学会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
[6] XU Y, WANG L M, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310: 948-959.
[7] HU C, JIA W. Diabetes in China: epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication [J]. Diabetes, 2018, 67(1): 3-11.
[8] QIAN F, LIU G, HU F B, et al. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Intern Med, 2019, 7: E1-E10.
[9] ZHAO L, ZHANG F, DING X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes [J]. Science, 2018, 359(6380): 1151-1156.
[10] THENT Z C, DAS S, ZAIDUN N H. Emerging trends on drug delivery strategy of *Momordica charantia* against diabetes and its complications [J]. Curr Drug Deliv, 2018, 15(4): 453-460.
[11] 徐小梅,程庆兵,陈扣宝,等. 电感耦合等离子体质谱法测定苦瓜药材中 16 种无机元素 [J]. 化学分析计量, 2019, 28(6): 60-65.
[12] 姜英,肖家美,宋超,等. 苦瓜营养成分分析及抑菌试

- 验研究[J]. 特产研究, 2017, 39(1):36-39.
- [13] JOSEPH B, JINI D. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency[J]. Asian Pac J Trop Dis, 2013, 3(2):93-100.
- [14] JIA S, SHEN M, ZHANG F, et al. Recent advances in *Momordica charantia*: functional components and biological activities[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12):2555.
- [15] LEUNG L, BIRTWISTLE R, KOTECHA J, et al. Anti-diabetic and hypoglycaemic effects of *Momordica charantia* (bitter melon): a mini review[J]. Br J Nutr, 2009, 102(12):1703-1708.
- [16] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1995:1281.
- [17] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:4635-4636.
- [18] KRAWINKEL M B, LUDWIG C, SWAI M E, et al. Bitter gourd reduces elevated fasting plasma glucose levels in an intervention study among prediabetics in Tanzania[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 216:1-7.
- [19] CORTEZ-NAVARRETE M, MARTÍNEZ-ABUNDIS E, PÉREZ-RUBIO K G, et al. *Momordica charantia* administration improves insulin secretion in type 2 diabetes mellitus[J]. J Med Food, 2018, 21:672-677.
- [20] INAYAT U R, KHAN R U, KHALIL U R, et al. Lower hypoglycemic but higher antiatherogenic effects of bitter melon than glibenclamide in type 2 diabetic patients[J]. Nutr J, 2015, 14(1):13.
- [21] FUANGCHAN A, SONTHISOMBAT P, SEUBNUKARN T, et al. Hypoglycemic effect of bitter melon compared with metformin in newly diagnosed type 2 diabetes patients[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 134(2):422-428.
- [22] DANS A, VILLARRUZ M, JIMENO C, et al. The effect of *Momordica charantia* capsule preparation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus needs further studies[J]. J Clin Epidemiol, 2007, 60(6):554-559.
- [23] PETER L, KASALI F M, DEYNO S, et al. *Momordica charantia* L. lowers elevated glycaemia in type 2 diabetes mellitus patients: systematic review and meta-analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 231:311-324.
- [24] KAHN S E. Clinical review 135: the importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9):4047-4058.
- [25] KIM-MULLER J Y, ZHAO S, SRIVASTAVA S, et al. Metabolic inflexibility impairs insulin secretion and results in MODY-like diabetes in triple FoxO-deficient mice[J]. Cell Metab, 2014, 20(4):593-602.
- [26] HAFIZUR R M, KABIR N, CHISHTI S. Modulation of pancreatic beta-cells in neonatally streptozotocin-induced type 2 diabetic rats by the ethanolic extract of *Momordica charantia* fruit pulp[J]. Nat Prod Res, 2011, 25(4):353-367.
- [27] ABDEL-RAHMAN R F, SOLIMAN G A, SAEEDAN A S, et al. Molecular and biochemical monitoring of the possible herb-drug interaction between *Momordica charantia* extract and glibenclamide in diabetic rats[J]. Saudi Pharm J, 2019, 27(6):803-816.
- [28] MALEKSHAHI H, BAHRAMI G, MIRAGHAE S, et al. *Momordica charantia* reverses type II diabetes in rat[J]. J Food Biochem, 2019, 43(11):e13021.
- [29] ABDOLLAHI M, ZUKI A B Z, GOH Y M, et al. Effects of *Momordica charantia* on pancreatic histopathological changes associated with streptozotocin-induced diabetes in neonatal rats[J]. Histol Histopathol, 2011, 26(1):13-21.
- [30] WEI L, SHAOYUN W, SHUTAO L, et al. Increase in the free radical scavenging capability of bitter gourd by a heat-drying process[J]. Food Funct, 2013, 4(12):1850-1855.
- [31] ZHU Y, DONG Y, QIAN X, et al. Effect of superfine grinding on antidiabetic activity of bitter melon powder[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(11):14203-14218.
- [32] KELLER A C, MA J, KAVALIER A, et al. Saponins from the traditional medicinal plant *Momordica charantia* stimulate insulin secretion in vitro[J]. Phytomedicine, 2011, 19(1):32-37.
- [33] RU Y, LIU K, KONG X, et al. Synthesis of selenylated polysaccharides from *Momordica charantia* L. and its hypoglycemic activity in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 152:295-304.
- [34] BHAT G A, KHAN H A, ALHOMIDA A S, et al. GLP-I secretion in healthy and diabetic Wistar rats in response to aqueous extract of *Momordica charantia*[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1):162.
- [35] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance[J]. Physiol Rev, 2018, 98(4):2133-2223.
- [36] WANG H Y, KAN W C, CHENG T J, et al. Differential anti-diabetic effects and mechanism of action of charantin-rich extract of Taiwanese *Momordica charantia* between type 1 and type 2 diabetic mice[J]. Food Chem Toxicol, 2014, 69:347-356.
- [37] JIANG B, JI M, LIU W, et al. Antidiabetic activities of a cucurbitanetype triterpenoid compound from *Momordica charantia* in alloxan-induced diabetic mice[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5):4865-4872.
- [38] WANG Z Q, ZHANG X H, YU Y, et al. Bioactives

- from bitter melon enhance insulin signaling and modulate acyl carnitine content in skeletal muscle in high-fat diet-fed mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22 (11):1064-1073.
- [39] HAN J H, TUAN N Q, PARK M H, et al. Cucurbitane triterpenoids from the fruits of *Momordica charantia* improve insulin sensitivity and glucose homeostasis in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(7):e1700769.
- [40] LO H Y, HO T Y, LIN C, et al. *Momordica charantia* and its novel polypeptide regulate glucose homeostasis in mice via binding to insulin receptor [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(10):2461-2468.
- [41] LO H Y, LI C C, HO T Y, et al. Identification of the bioactive and consensus peptide motif from *Momordica charantia* insulin receptor-binding protein [J]. *Food Chem*, 2016, 204:298-305.
- [42] LO H Y, LI C C, CHEN F Y, et al. Gastro-resistant insulin receptor-binding peptide from *Momordica charantia* improved the glucose tolerance in streptozotocin-induced diabetic mice via insulin receptor signaling pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(42):9266-9274.
- [43] YANG S J, CHOI J M, PARK S E, et al. Preventive effects of bitter melon (*Momordica charantia*) against insulin resistance and diabetes are associated with the inhibition of NF-kappaB and JNK pathways in high-fat-fed OLETF rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(3):234-240.
- [44] MA C, YU H, XIAO Y, et al. *Momordica charantia* extracts ameliorate insulin resistance by regulating the expression of SOCS-3 and JNK in type 2 diabetes mellitus rats [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1):2170-2177.
- [45] TAKAHASHI H, HARA H, GOTO T, et al. 13-Oxo-9 (Z), 11 (E), 15 (Z)-octadecatrienoic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma in adipocytes [J]. *Lipids*, 2015, 50(1):3-12.
- [46] LIU Y, WANG Y, NI Y, et al. Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention [J]. *Cell Metab*, 2020, 31 (1):77-91.
- [47] CHATURVEDI P. Antidiabetic potentials of *Momordica charantia*: multiple mechanisms behind the effects [J]. *J Med Food*, 2012, 15(2):101-107.
- [48] WU S B, YUE G G, TO M H, et al. Transport in Caco-2 cell monolayers of antidiabetic cucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia* fruits [J]. *Planta Med*, 2014, 80(11):907-911.
- [49] POOVITHA S, PARANI M. *In vitro* and *in vivo* alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibiting activities of the protein extracts from two varieties of bitter gourd (*Momordica charantia* L.) [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(Suppl 1):185.
- [50] SHIVANAGOUDRA S R, PERERA W H, PEREZ J L, et al. *In vitro* and in silico elucidation of antidiabetic and anti-inflammatory activities of bioactive compounds from *Momordica charantia* L [J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(14):3097-3109.
- [51] LYDIA D E, GUPTA C, KHUSRO A, et al. Susceptibility of poultry associated bacterial pathogens to *Momordica charantia* fruits and evaluation of *in vitro* biological properties [J]. *Microb Pathog*, 2019, 132:222-229.
- [52] PEREZ J L, JAYAPRAKASHA G K, PATIL B S. Metabolite profiling and *in vitro* biological activities of two commercial bitter melon (*Momordica charantia* Linn.) cultivars [J]. *Food Chem*, 2019, 288:178-186.
- [53] GAO H, WEN J J, HU J L, et al. Fermented *Momordica charantia* L. juice modulates hyperglycemia, lipid profile, and gut microbiota in type 2 diabetic rats [J]. *Food Res Int*, 2019, 121:367-378.
- [54] GAO H, WEN J J, HU J L, et al. Polysaccharide from fermented *Momordica charantia* L. with *Lactobacillus plantarum* NCU116 ameliorates type 2 diabetes in rats [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 201:624-633.
- [55] ZHU Y, BAI J, ZHANG Y, et al. Effects of bitter melon (*Momordica charantia* L.) on the gut microbiota in high fat diet and low dose streptozotocin-induced rats [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2016, 67 (6):686-695.
- [56] MUNZEL T, SORENSEN M, GORI T, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II -mechanistic insights [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (8):557-564.
- [57] NERURKAR P V, ORIAS D, SOARES N, et al. *Momordica charantia* (bitter melon) modulates adipose tissue inflammasome gene expression and adipose-gut inflammatory cross talk in high-fat diet (HFD)-fed mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 68:16-32.
- [58] JONES L D, PANGLOLI P, KRISHNAN H B, et al. BG-4, a novel bioactive peptide from *Momordica charantia*, inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in THP-1 human macrophages [J]. *Phytomedicine*, 2018, 42:226-232.
- [59] FACHINAN R, YESSOUFOU A, NEKOUA M P, et al. Effectiveness of antihyperglycemic effect of *Momordica charantia*: implication of T-cell cytokines [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, doi: 10.1155/2017/3707046.
- [60] BAI J, ZHU Y, DONG Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats [J]. *J*

- Ethnopharmacol, 2016, 194: 717-726.
- [61] WANG Q, WU X, SHI F, et al. Comparison of antidiabetic effects of saponins and polysaccharides from *Momordica charantia* L. in STZ-induced type 2 diabetic mice [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 744-750.
- [62] ZHANG C, HUANG M, HONG R, et al. Preparation of a *Momordica charantia* L. polysaccharide-chromium (III) complex and its anti-hyperglycemic activity in mice with streptozotocin-induced diabetes [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 122: 619-627.
- [63] ALJOHI A, MATOU-NASRI S, AHMED N. Antiglycation and antioxidant properties of *Momordica charantia* [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e159985.
- [64] CHONG W C, GUNDAMARAJU R, VEMURI R, et al. Momordicacharantia: a new strategic vision to improve the therapy of endoplasmic reticulum stress [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(16): 2333-2343.
- [65] ABAS R, OTHMAN F, THENT Z C. Effect of *Momordica charantia* fruit extract on vascular complication in type 1 diabetic rats [J]. Excli J, 2015, 14: 179-189.
- [66] BASCH E, GABARDI S, ULBRICHT C. Bitter melon (*Momordica charantia*): a review of efficacy and safety [J]. Am J Health Syst Pharm, 2003, 60(4): 356-359.
- [67] THIAGARAJAN S K, RAMA K K, EI T, et al. *Momordica charantia* evaluation of the effect of aqueous linn. extract on zebrafish embryo model through acute toxicity assay assessment [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, doi: 10.1155/2019/9152757.

[责任编辑 周冰冰]

·书讯·

青年及中老年乳腺癌患者临床病理特征及免疫组化特点比较 ——评《乳腺病理活检解读》(第3版)

在全球范围内,针对乳腺癌的研究由来已久,但从上世纪70年代末开始,全球女性乳腺癌的致病率呈现上升趋势,在美国,每8名妇女中就有1人患乳腺癌。而在我国,乳腺癌的致病率也呈现增长态势,平均每年上升约2%。根据我国国家癌症中心与卫生部疾病预防控制局统计相关数据表示,全国范围内乳腺癌发病率占到女性恶性肿瘤第一位,女性乳腺癌的发病率全国合计约42.34%。这一数据证明乳腺癌已经成为我国社会发展的重大公共卫生问题。目前,我国女性乳腺癌患者年龄范围呈现全年龄方向发展,其临床病理特征与免疫组化特点与患者自身的预后存在密切关系。根据过往调查数据显示,我国乳腺癌发病高峰年龄约在45~69岁,其中60岁以上老年乳腺癌患者占半数以上,这与当前社会生活环境的巨大变化有关,人们的饮食结构发生改变,且女性的工作与生活压力有显著增加。如今,年轻女性患乳腺癌的比例却呈现持续走高发展趋势,特别是35岁以下女性患者数量增多。根据相关研究发现,年轻女性患者的乳腺癌病情通常更为严重,因为她们的肿瘤组织生物侵袭行为更强,对于靶向药物的敏感度更低,预后治疗效果也比较差。临床治疗中主要对青年与中老年乳腺癌患者的临床病理特征进行了对比研究,并分析了她们的免疫组化特点,这也成为了临床诊疗的最有价值参考。

《乳腺病理活检解读》(第3版)由[美]Stuart J. Schnitt, [美]Laura C. Collins主编,北京科学技术出版社2019年7月编译出版。该书第3版是对前两版的全面更新,参考WHO国际卫生协会组织对乳腺癌病理活检的相关内容重新分类和命名,提出了全新的诊断标准,并清晰化了其免疫组化新抗体使用与局限性。全书共有20章节,在第3版中新增的100多幅高质量彩色显微照片中,专门针对乳腺癌的病变进行评估,且分析了免疫组化新抗体的用途及局限性,在粗针穿刺活检标本在乳腺癌病变评估中着墨较重,对其评估作用与潜在危险因素进行了深入研究。首先明确检测方法,收集青年与中老年患者的病灶组织标本,其中采用10%浓度的中性福尔马林进行常规固定,并进行脱水、石蜡包埋处理,切片尺寸大约控制在3~6 μm,完全遵照免疫组化试剂盒操作步骤进行处理,其试剂内容就包括了PR、ER、C-erbB-2、PBS缓冲液等等。在评判标准确立方面,则希望对ER、PR进行阳性定义。

在临床病理特征对比方面,该书专门提到了青年与中老年两组患者的组织学分类差异,二者所表现出的乳腺癌主要临床类型均为浸润性导管癌,其中肿瘤最大径与发病部位比较差异不具备统计学意义,其青年患者易多发肿瘤,组织学分级为Ⅲ级,其中有88.32%的青年患者病理分期主要集中在Ⅱ~Ⅲ期;中老年患者则呈现出肿瘤单发情况,组织学分级为Ⅱ级,其中有72.19%的中老年患者病理分期主要集中在Ⅰ~Ⅱ期。在免疫组织化学特征对比方面,该书认为青年患者的ER、PR比例是低于中老年患者的,但是在C-erbB-2、Ki-67指标方面比例高于中老年患者。

《乳腺病理活检解读》(第3版)中对青年乳腺癌患者进行了重点评述,书中认为青年乳腺癌患者所存在危险因素更多、防控难度更大,一般来说,青年女性如果月经初潮早、绝经晚、未哺乳、高龄初产都可能诱发乳腺癌,所以针对青年患者的早期诊断非常重要。书中也提到乳腺癌与女性年龄无关,因为根据书中试验统计结果证明了青年患者与中老年患者在首发病症、就诊时间方面不具备统计学意义,但临床病理诊断结果表明青年患者肿瘤极易多发,且组织学分级相对更高。总体来讲,该书对于青年及中老年乳腺癌患者的临床病理特征及免疫组化特点比较研究还是相当细致深入的,具有一定的阅读参考价值。

(作者赵振亚,王博,齐蕾,姚冬颖,许欣,邢台市人民医院,河北 邢台 054031)