

# 不同剂量角叉菜胶诱导血瘀证树鼯模型的研究

陈奔<sup>1</sup> 黄金兰<sup>2</sup> 郭茜茜<sup>3</sup> 冯晓桃<sup>1</sup> 郭尔楚<sup>3</sup> 张晟瑞<sup>3</sup> 陈文雅<sup>3</sup> 何育炉<sup>3</sup> 钟振国<sup>3</sup>

(1 广西中医药大学广西中医药科学实验中心, 南宁, 530001; 2 徐州医科大学药学院, 徐州, 221004;

3 广西中医药大学新药研究开发中心, 南宁, 530001)

**摘要** 目的:通过对不同剂量的角叉菜胶诱导建立血瘀证树鼯模型表征及血液学观察,探索由角叉菜胶诱导的血瘀证树鼯模型的最佳剂量。方法:32只树鼯随机分为对照组、低剂量组(25 mg/kg)、中剂量组(50 mg/kg)、高剂量组(75 mg/kg),8只/组,腹腔注射角叉菜胶3 d,造模24 h后肉眼结合体征采集分析系统定性定量观察表征,全自动血流变快测仪检测血液流变学指标,全自动凝血分析仪检测凝血4项。结果:造模24 h后,造模动物精神萎靡、舌底脉络增粗增长,随着剂量增加,固定性疼痛概率增多、舌质、爪部和鼻唇部皮肤颜色变深变暗。血液流变学指标中,高剂量组全血黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数、卡松屈服应力和血浆黏度明显升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),红细胞电泳时间显著延长( $P < 0.01$ ),而红细胞变形指数降低( $P < 0.01$ );中、高剂量组的APTT、PT、TT明显降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),而FIB含量增加( $P < 0.01$ )。结论:高剂量的角叉菜胶所诱导的血瘀证树鼯模型成立。

**关键词** 角叉菜胶;血瘀证;树鼯模型

## Study on Tree Shrews Model of Blood Stasis Induced by Different Dose of Carrageen Glue

Chen Ben<sup>1</sup>, Huang Jinlan<sup>2</sup>, Guo Xixi<sup>3</sup>, Feng Xiaotiao<sup>1</sup>, Guo Erchu<sup>3</sup>, Zhang Shengrui<sup>3</sup>,

Chen Wenyu<sup>3</sup>, He Yulu<sup>3</sup>, Zhong Zhenguo<sup>3</sup>

(1 Science Experiment Center, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2 Department of Pharmacology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; 3 Center of Research & Development of New Drugs, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

**Abstract Objective:** To explore the optimum dose in tree shrews model of blood stasis syndrome induced by carrageen glue via observation of representation and hemorheology parameters of tree shrews. **Methods:** A total of 32 tree shrews were randomly divided into 4 groups: control group, low-dose group (25 mg/kg), middle-dose group (50 mg/kg) and high-dose group (75 mg/kg). Eight tree shrews in each group. The drug groups were intraperitoneal injected with carrageen glue for 3 days. The representation was observed by perusal and signs of collection and analysis system, hemodynamic indexes were detected by hemorrheology fast measuring instrument. The results of activated thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and Fibrinogen (FIB) were measured using automated coagulation analyzer. **Results:** The tree shrews in drug groups were in low spirits. Tongue vein were of enlargement of growth. The Regular probability pain increased and the colors of the tongue, claw and naso-labial area became darker with the dose increasing. Hemorheology results showed that in high-dose group, the whole blood viscosity, packed cell volume, red cell assembling index, casson yield stress and plasma viscosity increased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), erythrocyte electrophoresis time prolonged ( $P < 0.01$ ), but the RBC deformability index decreased ( $P < 0.01$ ). Compared to the other two groups, the APTT, PT and TT in high-dose group remarkably decreased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), but FIB increased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The model of blood stasis syndrome was successfully built in tree shrews with high-dose carrageen glue.

**Key Words** Carrageen glue; Model of blood stasis syndrome; Tree shrews

中图分类号:R228 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.004

血瘀证动物模型是研究血瘀证生物学基础的重要技术平台,目前主要采用家兔、大鼠和小鼠来建立各种血瘀证型动物模型。尽管学者们在各型血瘀证

候模型研究上做了大量探索性工作,但证候动物模型是否能真正或更接近表达人体证候的表现特征仍需加以关注。树鼯是一种外形酷似松鼠的小型哺乳

基金项目:广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科攻1347003-1);广西重点实验室建设项目(编号:15-140-31、14-045-12、13-051-06);广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心建设(编号:CICAR2015-Z1)

作者简介:陈奔,硕士,助教,研究方向:新药研究与开发,E-mail:935527242@qq.com

通信作者:钟振国,医学博士,教授,博士、硕士研究生导师,E-mail:gxtcmuzzg@163.com

动物,基因分析揭示,树鼩在免疫及神经系统等方面与人类具有较为高度的同源性,在很多方面具有可用来替代猕猴等大型灵长类实验动物的遗传基础<sup>[1]</sup>,树鼩正在成为一种新型主流实验动物用于免疫学、神经生物学及代谢等生物学问题和疾病机制研究。然而,在中医证型方面,应用树鼩作为证候模型的研究还处于空白状态,是否能够采用树鼩模拟中医证型也就成为了感兴趣的话题。本研究以树鼩为实验对象,腹腔注射不同剂量的角叉菜胶,通过观察分析药后树鼩所呈现表征与血液相关指标的变化,探索由角叉菜胶诱导的血瘀证树鼩模型的最佳剂量。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物分组与模型制备 10~12个月龄中缅树鼩滇西亚种32只,雄性,体重120~140g,由昆明医科大学实验动物学部提供,动物质量合格证号:SCXK(滇)K2013-0002。32只树鼩随机分为4组:对照组、低剂量组(25 mg/kg)、中剂量组(50 mg/kg)、高剂量组(75 mg/kg),8只/组。药物组按设定剂量腹腔注射角叉菜胶3d,对照组腹腔注射等体积生理盐水。

1.2 主要试剂及预处理 精确称取角叉菜胶(Sigma公司,批号:CAS9000-07-1)156.25 mg(低剂量)、312.5 mg(中剂量)、468.75 mg(高剂量)3份,分别溶于煮沸的25 mL双蒸水中,搅拌至均匀胶状,室温冷却,冰箱冷藏,使用前沸水浴加热至均匀胶状。

1.3 主要仪器 体征采集分析系统2010(广西中医药大学定制,重庆森特科技开发2010版,型号:M003-110415);明澈净水系统(默克理博实验室设备(上海)有限公司,型号:ZRQSV24CN);电子天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司,型号:EL204);富士T205数码相机(1400万像素,日本富士公司);冷光源拍摄箱(保丽多摄影器材有限公司);全自动血流变快测仪(重庆维多科技有限公司,FASCO系列-2050A);全自动凝血分析仪(日本希森美康株式会社,型号:Sysmex CA-7000);高速冷冻离心机(Thermo Fisher Scientific公司,型号:41289651)。

1.4 表征采集 造模结束24h后,从精神状态,固定性疼痛(抓取有无疼痛抵抗,即网兜罩其上方时,身体翻转,脊背贴地面,四肢朝上,呈躺姿),舌底、足爪、鼻唇部皮肤颜色(动物置冷光源拍摄箱,固定光源,在相同角度对舌底、足爪、鼻唇部拍照,照片输入体征分析软件进行RGB值分析(即RGB色彩模式

是一种颜色分析的标准,计算某一图像区域R(红色值)、G(绿色值)、B(蓝色值)三分量值,并统计分析 $R/(R+G+B)$ 、 $G/(R+G+B)$ 、 $B/(R+G+B)$ 百分比值的差异)<sup>[2]</sup>,对树鼩宏观表征进行量化观察比较。

1.5 血液流变学检测 造模后24h,动物麻醉,腹主动脉取血5 mL,肝素抗凝,全自动血液流变学快测仪检测各组树鼩全血黏度、红细胞压积、红细胞变形指数、红细胞电泳时间、红细胞聚集指数、卡松黏度、卡松屈服应力、红细胞沉降率、血浆黏度及纤维蛋白原的变化。

1.6 凝血检测 造模后24h腹主动脉取血2 mL,将血液样本与抗凝剂以一定比例混匀,室温下以 $1006.2 \times g$ 离心10 min,取血浆上清液检测活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)和血浆纤维蛋白原(FIB)。

1.7 统计学方法 所有数据均采用SPSS 19.0统计软件进行处理,计量资料数据以均数 $\pm$ 标准差表示,数据采用方差分析和多重比较, $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 树鼩表征观察 与对照组比较,模型组树鼩出现明显“血瘀”表征,表现为自主活动减少、反应迟钝,皮毛蓬松竖立无光泽,精神萎靡蜷缩,头部深埋腹部及前肢,呈“抱头”姿势,对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量组“抱头”概率依次分别为0%、12.5%、25%和62.5%。舌质颜色发绀、舌底脉络增粗增长、爪部皮肤紫黑,鼻唇黑蓝(图1)。此外,造模组树鼩均出现了不同程度的抓捕抵抗,对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量组“抓捕抵抗”概率分别为0%、12.5%、62.5%和87.5%。



图1 各组树鼩舌底、足爪和鼻唇部皮肤颜色比较  
注:A:对照组;B:低剂量组;C:中剂量组;D:高剂量组。

舌底、足爪、鼻唇部皮肤颜色RGB值定量分析:从表1数据看出,低剂量组、中剂量组和高剂量组的舌底R%明显降低( $P < 0.01$ ),G%和B%明显升高

( $P < 0.01$ );低剂量组的足爪 R% 明显降低( $P < 0.01$ ),G% 与 B% 有升高趋势,但差异无统计学意义,中剂量组和高剂量组的 R% 明显降低( $P < 0.01$ ),G% 与 B% 明显升高( $P < 0.01$ );低、中、高剂量组的鼻唇部皮肤 R% 明显降低( $P < 0.01$ ),G% 与 B% 明显升高( $P < 0.01$ ),结果表明随着药物剂量增加,舌底颜色由正常的肉红色向紫色转变,足爪颜色由正常的红棕色向紫黑色转变,鼻唇部皮肤颜色由正常的肉红色向深紫色转变。

表1 各组舌底、足爪、鼻唇部皮肤 RGB 平均值的比较( $\bar{x} \pm sd$ )

组别	R%	G%	B%
舌底			
对照组	47.41 ± 1.13	23.91 ± 0.82	28.68 ± 0.49
低剂量组	42.29 ± 1.28**	25.46 ± 0.74**	32.25 ± 1.1**
中剂量组	39.28 ± 0.84**	27.12 ± 0.45**	33.60 ± 0.75**
高剂量组	35.64 ± 1.24**	28.86 ± 1.19**	35.5 ± 0.69**
足爪			
对照组	46.31 ± 1.11	29.17 ± 0.86	24.52 ± 0.89
低剂量组	43.24 ± 2.06**	30.81 ± 1.15	25.96 ± 1.12
中剂量组	41.00 ± 1.23**	32.29 ± 0.56**	26.71 ± 0.99**
高剂量组	34.42 ± 2.64**	33.25 ± 2.34**	32.33 ± 4.77**
鼻唇部			
对照组	44.90 ± 1.56	26.63 ± 0.88	28.48 ± 0.95
低剂量组	40.77 ± 2.16**	28.7 ± 1.05**	30.52 ± 1.23**
中剂量组	34.95 ± 2.06**	31.26 ± 0.94**	33.35 ± 1.37**
高剂量组	31.67 ± 1.18**	33.08 ± 0.56**	35.25 ± 1.07**

注:与对照组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

2.2 血液流变学的改变 与对照组比较,高剂量组的全血黏度(高、中、低切)显著升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而低剂量组和中剂量组的全血黏度(高、中、低切)差异无统计学意义;高剂量组红细胞压积、红细胞聚集指数、卡松屈服应力和血浆黏度均明显升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )、红细胞电泳时间显著延长( $P < 0.01$ ),而红细胞变形指数降低( $P < 0.01$ )。见表2~表4。

表2 每组不同切变率下的全血黏度值的比较( $\bar{x} \pm sd$ )

组别	不同切变率的全血黏度值(mpa·s)		
	高切(200/s)	中切(30/s)	低切(1/s)
对照组	5.01 ± 0.46	6.12 ± 0.55	11.50 ± 0.77
低剂量组	5.82 ± 0.14	6.68 ± 0.18	12.19 ± 0.35
中剂量组	6.06 ± 0.05	6.71 ± 0.06	12.33 ± 0.96
高剂量组	8.08 ± 0.55*	9.65 ± 0.61*	15.51 ± 0.63**

注:与对照组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

2.3 凝血检测 各组树鼩血液凝血四项的变化见表5。数据显示,与对照组比较,中、高剂量组的APTT、PT、TT 明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而FIB 含量增加( $P < 0.01$ );低剂量组的各项指标差异

无统计学意义。

表3 各组红细胞压积、红细胞变形指数、红细胞电泳时间、红细胞聚集指数的比较( $\bar{x} \pm sd$ )

组别	红细胞压积(L/L)	红细胞变性指数	红细胞电泳时间(s)	红细胞聚集指数
对照组	0.45 ± 0.04	0.99 ± 0.03	18.78 ± 1.71	10.52 ± 1.95
低剂量组	0.51 ± 0.04	0.91 ± 0.15	20.98 ± 2.14	9.98 ± 0.42
中剂量组	0.52 ± 0.04	0.83 ± 0.08	22.80 ± 1.94	13.52 ± 2.33
高剂量组	0.71 ± 0.05**	0.60 ± 0.02**	30.31 ± 2.06**	19.75 ± 1.48**

注:与对照组比较 \* $P < 0.05$ 。

表4 各组卡松黏度、卡松屈服应力、红细胞沉降率、血浆黏度值比较( $\bar{x} \pm sd$ )

组别	卡松黏度(mpa·s)	卡松屈服应力(mPa)	红细胞沉降率(mm/h)	血浆黏度(mpa·s)
对照组	1.90 ± 0.03	11.65 ± 0.78	13.68 ± 2.54	1.12 ± 0.15
低剂量组	1.86 ± 0.12	10.33 ± 1.12	8.05 ± 0.68	1.20 ± 0.09
中剂量组	1.87 ± 0.49	12.45 ± 1.24	10.38 ± 0.86	1.24 ± 0.10
高剂量组	2.20 ± 0.38	15.68 ± 0.63**	10.07 ± 0.24	2.00 ± 0.04**

注:与对照组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

表5 各组树鼩血液凝血四项的比较( $\bar{x} \pm sd$ )

组别	APTT(s)	PT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
对照组	36.65 ± 1.77	21.27 ± 2.12	34.9 ± 0.9	2.1 ± 0.29
低剂量组	35.03 ± 1.48	20.58 ± 1.86	33.33 ± 0.83	2.23 ± 0.38
中剂量组	31.57 ± 1.75*	19.15 ± 0.95**	26.7 ± 1.8**	2.85 ± 0.2**
高剂量组	26.35 ± 1.2**	17.08 ± 1.09**	23.13 ± 2.58**	3.43 ± 0.2**

注:与对照组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

血瘀证是指人体内血行不畅、壅阻血脉或血溢脉外、停积为瘀的证候,既往主要是根据中医病因和西医病理而建立动物模型。热毒血瘀证动物模型就是以中医病因建立的一种,通过注射内毒素或绿脓杆菌可诱导出该模型,也有文献发现,脂多糖与角叉菜胶联合<sup>[3]</sup>,干酵母与角叉菜胶联合均可诱导瘀热互结证模型大鼠<sup>[4]</sup>,此外,单用角叉菜胶也可引起小鼠尾部血管血瘀模型<sup>[5]</sup>,本研究单独采用角叉菜胶诱导血瘀树鼩模型,寻求最佳给药剂量。

本研究以杜金行等<sup>[6]</sup>《血瘀证中西医结合诊疗指南(修订稿)》为依据,结合树鼩自身多毛,橄灰色的个体特征,从活动、精神状态、固定性疼痛,舌底、足爪、鼻唇部皮肤颜色对树鼩宏观表征进行观察。结果表明,造模后动物自主活动减少、反应迟钝;皮毛蓬松竖立无光泽;精神萎靡蜷缩,“抱头”概率随剂量增加而增多;舌质颜色发绀、舌底脉络增粗增长;爪部和鼻唇部皮肤紫黑色;有固定性疼痛,“抓捕抵抗”概率亦随剂量增加而增多。

颜色光学理论的发展和测色系统的开发,为色诊客观化研究提供了可能。目前客观化研究的颜色模型有 Lab 模式<sup>[7]</sup>、RGB 模式<sup>[8,9]</sup>等。本研究采用杜正彩等<sup>[2]</sup>开发的“中医实验动物证候表征采集分

析系统”,结合计算机图像分析技术,对树鼩舌底、足爪、鼻唇部皮肤表征指标进行量化(即采用 RGB 值分离组合测量,通过对体表 R(红)、G(绿)、B(蓝)值的分析,反映体表颜色的变化规律)。实验结果表明,随着剂量的增加,舌底 R% 逐渐降低,G% 和 B% 逐渐上升,舌底颜色由正常的肉红色向紫色转变;足爪皮肤和鼻唇部皮肤的 R% 逐渐下降,G% 和 B% 逐渐上升,足爪颜色由肉红色向紫黑色转变,鼻唇部皮肤颜色由肉红色向深紫色转变,这与肉眼所观察到的现象是一致的。从表征角度上看,高剂量组角叉菜胶所诱导的血瘀树鼩模型更符合要求。

血液流变学的异常是血瘀证的重要病理基础之一,大多数血瘀证可导致血液浓、黏、聚、凝状态,通过对血液流变学指标的检测,可反应血液的流动性和粘滞性以及血液中红细胞和小板的聚集性、变形性等。郭淑贞<sup>[10]</sup>等以血液流变学及超声评价小型猪冠心病血瘀证模型,赵玲<sup>[11]</sup>等也从血液流变学的改变分析肾上腺素致大鼠血瘀证的建立,李路丹<sup>[12]</sup>等以血糖值及血液流变学作为指标研究鬼箭羽对 2 型糖尿病血瘀证大鼠的影响。血液流变学已普遍作为血瘀证研究的重要指标。研究结果显示,高剂量组的全血黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数、卡松屈服应力和血浆黏度均明显升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),红细胞电泳时间显著延长( $P < 0.01$ ),而红细胞变形指数降低( $P < 0.01$ ),提示高剂量组血液呈高黏、浓稠的状态。

凝血四项归属于血栓性疾病检查,亦可作为检测血瘀证高凝状态的生化指标。从实验结果我们看出,中、高剂量组的 APTT、PT、TT 明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而 FIB 含量增加( $P < 0.01$ );低剂量组的各项指标差异无统计学意义,提示中、高剂量组血液的呈高凝状态。

综合上述研究结果,我们认为高剂量的角叉菜胶 75 mg/(kg · d)连续 3 d 腹腔注射所诱导的血瘀树鼩模型更符合中医血瘀的要求,本研究将为建立角叉菜胶复制血瘀证树鼩模型的方法和条件以及今后药物干预机制的研究提供了实验依据。

参考文献

[1] FAN Y, HUANG ZY, CAO CC, et al. Genome of the Chinese tree shrew[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1426.  
 [2] 杜正彩,郝二伟,邓家刚. 寒凝血瘀证模型大鼠中医表征指标量化研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(7): 566-569.  
 [3] 梁爱华,丁晓霜,李文,等. 血瘀证与血栓形成病证结合动物模型的研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(20): 1613-1616.  
 [4] 郝二伟,邓家刚,杜正彩,等. 平性药桃仁对寒热不同血瘀证大鼠 cAMP-PKA 信号通路的影响[J]. 中药材, 2013, 36(5): 780-783.  
 [5] 范玉明,李瑞芬. 真人大造浓缩丸对角叉菜胶诱发小鼠尾部血管致瘀模型的作用[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(3): 5-6.  
 [6] 杜金行,史载祥. 血瘀证中西医结合诊疗指南(修订稿)[C]. 第八次全国中西医结合血瘀证及活血化瘀研究学术大会论文集, 2010: 37-43.  
 [7] 张永涛,梁嵘,王召平,等. 884 例体检人群舌色数字图像应用不同颜色模型比较[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(3): 207-209.  
 [8] 许家伦,张志枫,费兆馥,等. 舌象数字图像采集条件的实验观测[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(1): 23-27.  
 [9] 刘文兰,张炎,李秀惠. 亚健康状态及慢性乙型肝炎肝肾阴虚证色诊客观化比较研究[J]. 陕西中医, 2004, 30(1): 27-28.  
 [10] 郭淑贞,王伟,刘涛,等. 小型猪冠心病(心肌缺血)血瘀证模型血液流变学及超声评价[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(4): 702-705.  
 [11] 赵玲,魏海峰,李雅莉,等. 从血液流变学的改变分析肾上腺素致血瘀证大鼠模型的建立[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(2): 188-190.  
 [12] 李路丹,谢梦洲,赵蒙蒙,等. 鬼箭羽对 2 型糖尿病血瘀证大鼠血糖及血液流变学的影响[J]. 中南大学学报: 医学版, 2011, 36(2): 128-132.

(2016-10-17 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 2218 页)

[3] 王静. 糖尿病肾虚证与血瘀证的相关性研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.  
 [4] 季向东,姜俊香,姜延,等. 参乌冠心颗粒治疗冠心病心绞痛肾虚血瘀证 60 例临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2008, 9(25): 391-394.  
 [5] 马民. 老年男性高血压病与中医肾虚血瘀证相关性研究[J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(6): 511-512.  
 [6] 卢敏,张波,邹震,等. 藤黄健骨片治疗膝关节骨性关节炎肾虚血瘀证的多中心临床观察[J]. 中国中医院骨伤科杂志, 2012, 20(7): 14-16.  
 [7] 邝安莹. 某些助阳药对于大剂量皮质素所致耗竭现象的影响

[J]. 中华内科杂志, 1963(2): 113-119.  
 [8] 沈自尹. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1986(10): 598.  
 [9] 沈自尹,王文健,陈响,等. 中肾阳虚证的下丘脑-垂体-甲状腺、性腺、肾上腺皮质轴功能的对比观察[J]. 医学研究通讯, 1983(10): 21-22.  
 [10] 赵玲,魏海峰,李雅莉,等. 从血液流变学的改变分析肾上腺素致血瘀证大鼠模型的建立[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(2): 188-190.  
 [11] 张俊林,刘旭海,孙萍. 不同种类角叉菜胶诱导小鼠血栓模型的实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2013, 25(2): 68-69.

(2016-10-17 收稿 责任编辑:洪志强)