

实验研究

引用:池宁娟,刘明义,徐芳琴,等.当归逐瘀胶囊对 CI/RI 大鼠大脑皮层组织 NF- κ B 介导的炎症反应的影响[J].陕西中医药大学学报,2024,47(3):99-104.

当归逐瘀胶囊对 CI/RI 大鼠大脑皮层组织 NF- κ B 介导的炎症反应的影响*

池宁娟 刘明义 徐芳琴 石小鹏 杨志福 赵超 赵涛 王靖雯**

(空军军医大学第一附属医院,陕西 西安 710032)

摘要:目的 探讨当归逐瘀胶囊对大鼠脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CI/RI)不同时间点大脑损伤侧皮层组织中核因子- κ B (NF- κ B)信号通路及炎症反应的影响。方法 取健康雄性大鼠120只,随机分成假手术组、模型组和当归逐瘀组,每组按照缺血后再灌注24 h、48 h、72 h和10 d各分为4个亚组。除假手术组外,剩余各组采用线栓法制备大鼠MCAO模型,缺血2 h,待大鼠清醒回笼后灌胃给药。假手术组和模型组灌胃给予生理盐水10 mL·kg⁻¹,当归逐瘀组灌胃给予药物2.00 g·kg⁻¹,每天1次。取脑组织TTC染色法测定梗死面积,HE染色观察组织病理学变化,RT-PCR测定TNF- α 、IL-8、ICAM-1和MCP-1 mRNA表达,Western blotting检测IKK β 和NF- κ B65蛋白表达。结果 当归逐瘀胶囊能显著降低再灌注各时间点脑梗死面积($P < 0.05$);有效改善大脑皮层组织病理损伤;显著降低再灌注24 h~10 d TNF- α mRNA、ICAM-1mRNA、MCP-1 mRNA和p-NF- κ B65蛋白表达,降低再灌注24 h~48 h IL-8 mRNA和IKK β 蛋白表达($P < 0.05$)。结论 当归逐瘀胶囊有脑保护作用,其作用机制可能是通过调控IKK β 和p-NF- κ B65蛋白、降低TNF- α 、IL-8、ICAM-1和MCP-1 mRNA表达、抑制炎症反应而发挥脑保护作用。

关键词:当归逐瘀胶囊;脑缺血再灌注损伤;炎症反应;核因子- κ B

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)03-0099-06

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.03.014

Effect of Danggui Zhuyu Capsule on NF- κ B Mediated Inflammatory Response in Cerebral Cortex Tissue of CI/RI Rats

CHI Ningjuan LIU Mingyi XU Fangqin SHI Xiaopeng

YANG Zhifu ZHAO Chao ZHAO Tao WANG Jingwen

(First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Objective To explore the effects of Danggui Zhuyu capsules on the nuclear factor κ B (NF- κ B) signaling pathway and inflammatory response in the cortical tissue of the injured side of the brain at different time points of cerebral ischemia-reperfusion injury (CI/RI) in rats. **Methods** 120 rats were randomly divided into a sham surgery group, a model group, and an Angelica sinensis stasis removing group. Each group was further divided into four subgroups based on reperfusion for 24 hours, 48 hours, 72 hours, and 10 days, respectively. Except for the sham surgery group, the other groups

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81573549)

** 通讯作者:王靖雯,副主任药师。E-mail:wangjingwen8021@163.com

prepared rat MCAO models using thread occlusion method. After 2 hours of ischemia, the rats were given gastric lavage after waking up. The sham surgery group and model group were given distilled water of $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ by gastric lavage, while the Danggui Zhuyu group was given gastric lavage $2.00 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, once a day. Brain tissue was taken for TTC staining to determine infarct area, HE staining to observe histopathological changes, and RT-PCR to determine TNF- α , IL-8, ICAM-1 and MCP-1 mRNA expression, Western blotting for IKK β and NF- κ B65 protein expression. **Results** The results showed that Danggui Zhuyu capsules could significantly reduce the area of cerebral infarction at various time points of reperfusion ($P < 0.05$); Effectively improving pathological damage to cerebral cortex tissue; Significantly reduce TNF after reperfusion for 24 hours to 10 days- α mRNA, ICAM-1 mRNA, MCP-1 mRNA, and p-NF-B65 protein expression were reduced, while IL-8 mRNA and IKK protein expression were reduced from 24 hours to 48 hours after reperfusion ($P < 0.05$). **Conclusion** Danggui Zhuyu Capsule has a neuroprotective effect, and its mechanism of action may be through regulating IKK β and p-NF- κ B65 proteins, and reducing TNF- α mRNA, ICAM-1 mRNA, MCP-1 mRNA and p-NF- κ B65 mRNA expression, exert neuroprotective effects by inhibiting inflammatory responses.

Key words: Danggui Zhuyu capsules; Cerebral ischemia-reperfusion injury; Inflammatory response; Nuclear Factor κ B

脑缺血/再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CI/RI)是由多种机制共同参与的病理、生理过程,主要有炎症反应、钙离子超载、兴奋性氨基酸的毒性释放、自由基过度形成等,而级联的炎症反应是导致脑细胞损伤的重要病理环节^[1-3]。CI/RI后,相关炎性细胞产生大量的炎性因子,如粘附分子、细胞因子等,它们促进机体炎症反应^[4-6]。近年来,中医药在防治 CI/RI 方面取得显著的成就,已成为脑卒中防治的研究焦点^[7-10]。当归逐瘀胶囊是一种中药制剂,主要成分是当归、莪术、延胡索等,具有活血化瘀、行气止痛的功效,临床上用于缺血性脑血管疾病及其后遗症,结果表明该药能有效治疗脑梗死,显著改善患者的神经功能及瘀血证。前期研究表明该药能抑制核因子- κ B65,但其具体作用机制并不清楚^[11]。本研究采用 MCAO 模型,探讨当归逐瘀胶囊对 NF- κ B 信号通路及炎症反应相关因子的影响及其抗 CI/RI 的分子机制,为临床应用提供有力证据。

1 仪器与材料

1.1 仪器 高速冷冻离心机(湖南塞特湘仪离心机厂);多功能酶标仪(德国贝克曼公司);电泳仪(美国 Bio-Rad 公司),PCR 扩增仪(美国 PE 公司)。

1.2 试药与试剂 当归逐瘀胶囊(西京医院制,批号:20180602);四氮唑(TTC)(天津福晨化学试剂有限公司,批号:20170226);苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(南昌雨露实验器材有限公司,批号:171201);TNF- α 、IL-8、ICAM-1 和 MCP-1 引物(美国 TakaRa 公司)。RT-PCR 试剂盒;琼脂糖;兔抗

IKK β 、p-NF- κ B65 和 β -actin 一抗(美国 SANTA CRUZ 生物公司);山羊抗兔 IgG 二抗,中国北京中杉金桥有限公司;RIPA 裂解液、SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液和 BCA 蛋白试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)。

1.3 实验动物 健康雄性 SD 大鼠,体重(260 ± 10)g,购买于空军军医大学实验动物中心。大鼠在相对湿度 40%~60%、环境温度(25 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 和光照时间为 12 h 的清洁环境中饲养,期间大鼠自由进食,1 w 后进行实验。

2 方法

2.1 动物分组与给药 取健康雄性大鼠 120 只,随机分成假手术组、模型组和当归逐瘀组,每组 40 只,每组再按照缺血后再灌注 24 h、48 h、72 h 和 7 d 4 个时间点分为 4 个亚组。除假手术组外,其余各组大鼠线栓法制备 MCAO/R 模型,于造模第 1 天起给予药物干预,假手术组与模型组灌胃给予蒸馏水 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,当归逐瘀组灌胃给予实验药物 $2.00 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,每天 1 次。

2.2 标本采集 取各时间点大鼠 6 只,仰卧位固定,麻醉,断头取脑,TTC 测定脑缺血面积、HE 染色观察皮层组织变化;另取每组剩余大鼠 4 只,麻醉,迅速断头取脑置冰盘上,剔除小脑和脑干,分离出损伤侧与对照侧脑组织,锡薄纸包好迅速置液氮中放置 24 h,移置 -80°C 冰箱保存备用。

2.3 PCR 测定 TNF- α 、IL-8、ICAM-1 和 MCP-1 mRNA 的表达 取 2.2 项下的大脑皮层组织,按照 TaKaRa 提取试剂盒说明书操作从损伤脑组织中提

取总 RNA,经测定 A260/A280 比值在 1.8~2.0,取 1 μg 总 RNA 进行逆转录 cDNA 合成引物设计根据目的基因 Genbank 中的已知序列,由 TakaRa 设计并合成,GAPDH 为内参。逆转录 PCR 反应严格按照试剂盒说明进行,iQTM5 多重实时荧光定量 PCR 仪定量分析。

2.4 Western blotting 检测 IKK β 和 NF- κ B65 蛋白表达 取 2.2 项下大脑皮层组织,全蛋白提取液提取组织蛋白。取各组蛋白提取液 25 μL 用双缩脲法测定蛋白量、计算含量,调整蛋白浓度为 20 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,加入蛋白变性液充分混匀,100 $^{\circ}\text{C}$ 煮沸变性 10 min。蛋白 50 μg 经 10% SDS-PAGE 电泳后,转移到 PVDF 膜上,用 10% 脱脂奶粉 TBST 液 37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭 3 h, TBST 洗 3 次 \times 10 min,与 IKK β (1 : 500) 和 p-NF- κ B65(1 : 1000) 一抗反应,室温孵育 50~70 min,取出 PVDF 膜用 TBST 缓冲液洗膜 10 min \times 3 次;加入辣根过氧化物酶标记的二抗 (1 : 5 000),室温孵育 50~70 min, TBST 缓冲液洗膜 10 min \times 3 次;加入化学发光液,避光显色。用 Gel-Pro Analyzer(Bio Rad) 软件分析目的带,以实验组目的蛋白表达灰度值/模型组 24 h 目的蛋白表达灰度值来表示蛋白的表达水平。

2.5 统计学方法 SPSS Statistics 19.0 软件对各数据进行统计学分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 AVOVA 方法进行单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

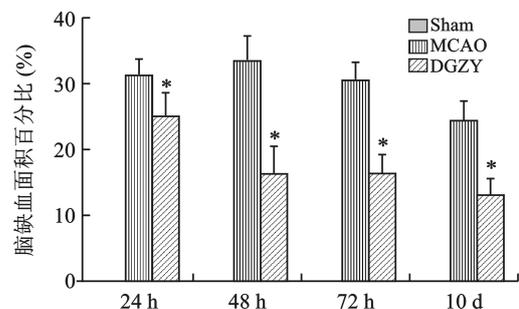
3.1 当归逐瘀胶囊对脑缺血面积的影响 本研究结果显示,假手术组大鼠脑组织无缺血,而模型组大鼠在 CI/RI 不同时间点脑缺血面积显著增加,其中 CI/RI 48 h 脑缺血面积达到峰值。与模型组比,当归逐瘀胶囊可改善各组大鼠脑缺血面积($P < 0.05$),其中对 CI/RI 48 h 的脑缺血改善最显著($P < 0.05$)。脑缺血面积见图 1。

3.2 当归逐瘀胶囊对大脑皮层组织的影响 本实验结果显示,假手术组的各亚组大鼠大脑皮层组织嗜色均匀,无水肿或炎细胞浸润。模型组中,CI/RI 24 h 亚组大鼠大脑皮层组织出现嗜色不均匀,核深染,胞浆存在空泡样变性;CI/RI 48 h 亚组

中,组织中出现核深染且固缩,胞浆嗜酸性和炎细胞浸润增加,间质和小胶质细胞出现肿胀;CI/RI 72 h 和 10 d 两个亚组中,细胞核固缩深染明显增加,坏死区胞浆嗜酸性增多,炎细胞浸润和小胶质细胞增生也明显增加,而间质水肿减轻。与模型组比较,当归逐瘀胶囊可显著降低 CI/RI 各时间点炎细胞浸润,改善大脑皮层损伤。大鼠大脑皮层组织病理学见图 2。

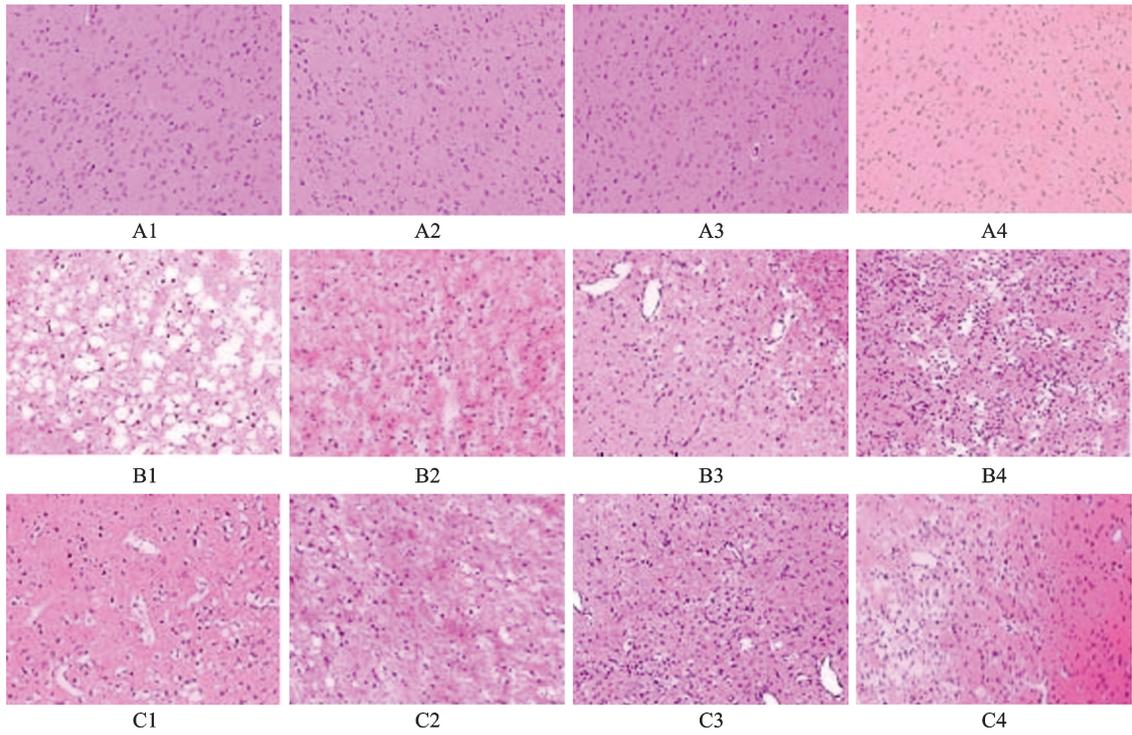
3.3 当归逐瘀胶囊对大脑皮层组织 TNF- α 、IL-8、ICAM-1 和 MCP-1 mRNA 的影响 假手术组大鼠 CI/RI 不同时相点大脑皮层组织中 TNF- α 、IL-8、ICAM-1 和 MCP-1 的 mRNA 均表达较少。与假手术组比较,模型组大鼠 CI/RI 24 h~10 d TNF- α 、ICAM-1 和 MCP-1 mRNA 表达显著升高,CI/RI 24 h~72 h IL-8 mRNA 表达显著升高($P < 0.05$),TNF- α 和 IL-8mRNA 表达在 24 h 为最高值,ICAM-1 和 MCP-1 mRNA 表达在 48 h 达峰。与模型组比较,当归逐瘀可显著降低 CI/RI 24 h~10 d 各时间点大鼠大脑皮层组织 TNF- α 、ICAM-1 和 MCP-1 mRNA 表达($P < 0.05$),降低 CI/RI 24 h~48 h IL-8 mRNA 表达($P < 0.05$),见图 3。

3.4 当归逐瘀胶囊对大脑皮层组织 IKK β 和 p-NF- κ B65 蛋白的影响 结果显示,假手术组的各亚组中 IKK β 和 p-NF- κ B65 蛋白表达水平均较低。与假手术组相比,模型组中 CI/RI 24 h~72 h IKK β 表达显著升高,CI/RI 24 h~10 d p-NF- κ B65 表达显著升高($P < 0.05$),IKK β 和 p-NF- κ B65 表达在 48 h 为最高值。与模型组比较,当归逐瘀可显著降低 CI/RI 24 h~48 h IKK β 蛋白表达,降低 CI/RI 24 h~10 d 各时间点 p-NF- κ B65 蛋白表达($P < 0.05$),结果见图 4、图 5。



注:与模型组比较,* $P < 0.05$

图 1 脑缺血面积



注:A=假手术,B=模型组,C=当归逐瘀组;1=24 h,2=48 h,3=72 h,4=10 d

图2 大鼠大脑皮层组织病理学(HE染色,×10)

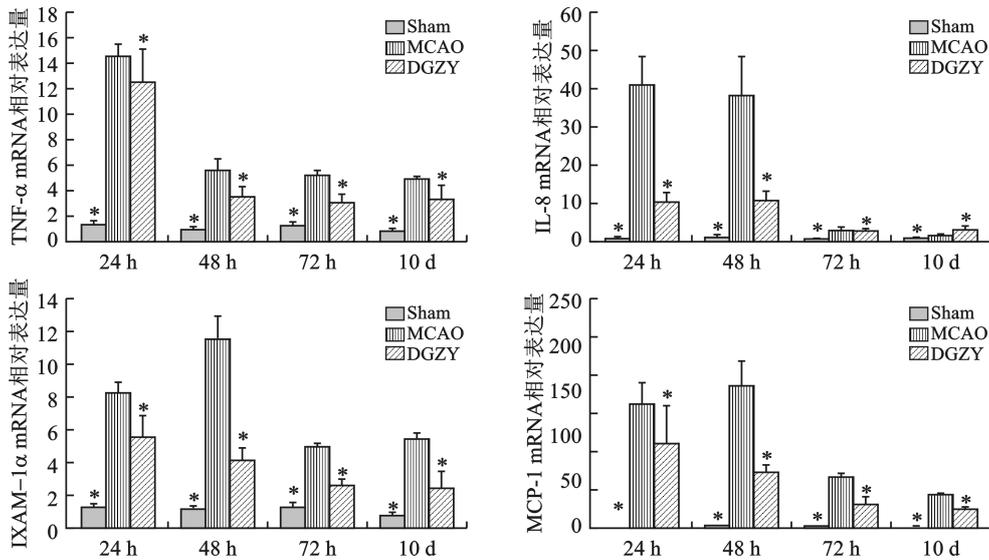
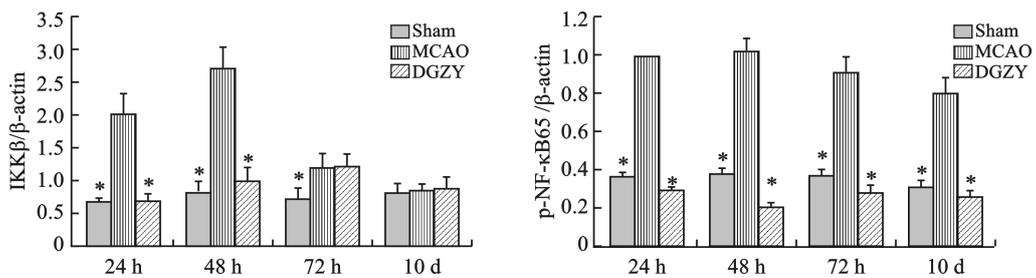


图3 当归逐瘀胶囊对CI/RI不同时间点大鼠大脑皮层组织TNF-α、IL-8、ICAM-1和MCP-1 mRNA表达的影响



注:与模型组比较,*P<0.05

图4 IKKβ和p-NF-κB65蛋白表达水平柱形图

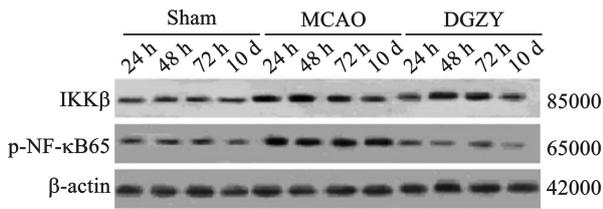


图5 IKK β 和 p-NF- κ B65 的蛋白电泳图

4 讨论

大量研究表明,炎症反应在CI/RI起着关键作用,抗炎作为治疗脑卒中的重要一环越来越得到认可^[12-16]。大量的资料表明NF- κ B促进了脑缺血后的炎症反应,当细胞受到缺血等刺激时IKK活化,使IkB磷酸化并与NF- κ B解聚,从而激活NF- κ B,活化的NF- κ B进入核内进一步调控多种靶基因转录,诱导下一步的炎症级联放大反应^[17-19]。炎症因子TNF- α 、IL-8、细胞间粘附分子ICAM-1、MCP-1等炎症介质的基因转录都依赖于NF- κ B^[20-22]。

TNF- α 、IL-8为促炎症因子,当脑发生损伤时,TNF- α mRNA的表达会增加,进而对组织造成损伤;TNF- α 还可促进脑损伤中的IL-8、IL-6等因子的mRNA转录及表达,而IL-8则进一步刺激TNF- α 活化,两者起协同促炎作用^[23]。而炎症细胞因子可快速诱导粘附分子表达,如ICAM-1、MCP-1等^[24-25]。ICAM-1主要功能是介导细胞间的黏附反应,在正常组织中表达水平极低,在炎症过程中,ICAM-1上调可促进白细胞粘附和浸润组织,增强白细胞穿出血管壁的过程,从而促进炎症的发生与发展;MCP-1是一种前炎症因子,在缺血缺氧等情况下脑组织可大量分泌释放,导致炎症细胞在损伤脑组织局部聚集和活化,进一步加重脑损伤^[26-27]。本研究结果显示CI/RI 24 h~10 d TNF- α mRNA、ICAM-1 mRNA、MCP-1 mRNA和p-NF- κ B65蛋白表达显著升高;CI/RI 24 h~72 h IL-8 mRNA和IKK β 蛋白水平显著增加。

本实验结果表明,CI/RI 48 h脑缺血面积增加尤为明显,组织病理学也显示CI/RI 24 h~48 h大脑皮层组织损伤加重,提示抑制CI/R炎症反应愈早愈好。本研究结果表明,当归逐瘀胶囊可缩小CI/RI各时间点大脑缺血面积,减轻间质水肿和炎细胞浸润。CI/RI后NF- κ B的活化以及TNF- α 、

IL-8、ICAM-1和MCP-1等为代表的炎症介质释放而形成的“瀑布效应”是CI/RI炎症反应的基础,因此阻止NF- κ B信号通路及炎症介质表达可减轻CI/RI^[28-30]。本研究RT-PCR结果表明当归逐瘀胶囊可降低CI/RI 24 h~10 d TNF- α 、ICAM-1和MCP-1 mRNA表达($P<0.05$),降低CI/RI 24 h~48 h IL-8 mRNA表达;Western blot检测结果显示,当归逐瘀胶囊可降低CI/RI 24 h~48 h IKK β 蛋白表达,抑制CI/RI 24 h~10 d p-NF- κ B65蛋白水平。

本研究证实当归逐瘀胶囊抗CI/RI作用,可能是通过调控IKK β 和p-NF- κ B65蛋白表达、降低TNF- α 、IL-8、ICAM-1和MCP-1 mRNA表达、抗炎而发挥其脑保护作用。

参考文献

- [1] ZHUO Y, ZHUO J. Tranilast treatment attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through the inhibition of inflammatory responses mediated by NF- κ B and PPARs [J]. *Clinical and Translational Science*, 2019, 12(2): 196-202.
- [2] 王晓平,倪京满. 脑缺血再灌注损伤的研究及药物治疗进展[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(6): 659-663, 691.
- [3] 何林,刘寒,高原雪,等. 5-LOX-CysLTs-CysLTsR表达规律及黄芩苷-栀子苷配伍对大鼠脑缺血抗炎作用机制研究[J]. *陕西中医药大学学报*, 2019, 42(3): 57-63.
- [4] FRANKE M, BIEBER M, KRAFT P, et al. The NLRP3 inflammasome drives inflammation in ischemia/reperfusion injury after transient middle cerebral artery occlusion in mice [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2021, 92: 223-233.
- [5] 张亚洲,蔡友德,胡斐然,等. 大黄酚对脑缺血损伤模型大鼠小胶质细胞活化及炎症因子表达的影响[J]. *中国药房*, 2020, 31(23): 2858-2863.
- [6] 任靓明,田红旗. 炎症因子及其抑制剂对脑缺血再灌注损伤作用的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(12): 61-64.
- [7] 朱慧渊,苗琦,王江,等. 网络药理学预测丹红有效组分配伍抗缺血性脑卒中的作用机制及相关实验研究[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2021, 42(3): 474-483.
- [8] 王佩,雷亚玲,曹瑾,等. 化痰活络饮联合醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中(瘀痰阻络型)临床研究[J]. *陕西中医药大学学报*, 2022, 45(1): 93-97.
- [9] 张艾嘉,王爽,王萍,等. 缺血性脑卒中的病理机制研究

- 进展及中医药防治[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(5):227-240.
- [10] 张浩楠,杨辉.天然药物对脑缺血再灌注损伤保护作用的研究进展[J].神经药理学报,2020,10(4):14-20.
- [11] 池宁娟,杨志福,刘明义,等.当归逐瘀胶囊对脑缺血再灌注不同时间点大鼠大脑皮层组织中 p38、NF- κ B65 和 STAT3 蛋白的影响[J].时珍国医国药,2021,32(8):1802-1805.
- [12] 杨小钰,黄海红,谌泽芳,等.脑缺血再灌注后炎症反应研究进展及中西医结合防治思路[J].中国现代医药杂志,2019,21(12):95-99.
- [13] 秦文熠,荣晓凤,罗勇.电针通过调节 I κ B 激酶 β 表达抑制局灶性脑缺血再灌注大鼠脑内炎症损害的机制[J].中国康复理论与实践,2019,25(4):407-415.
- [14] 侯婕,李盼,段飒飒,等.针刺调控炎症反应干预脑缺血再灌注损伤的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2023,32(24):3488-3494.
- [15] 陈远亮,吴林,蓝雪琳,等.基于 NF- κ B 信号通路探讨中医药防治脑缺血再灌注损伤的研究进展[J/OL].辽宁中医杂志:1-15[2024-03-26].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20231106.1050.018.html>.
- [16] 李艳,苗明三.基于炎症反应探讨益母草对脑缺血再灌注损伤的影响[J].时珍国医国药,2023,34(6):1340-1344.
- [17] DUHX, HE Y, PAN YJ, et al. Danhong injection attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through the suppression of the neuroinflammation[J].Frontiers in Pharmacology,2021,12:561237.
- [18] 武文文,吴诗卉,刘春红,等.人参皂苷 Rg1 对局灶性脑缺血再灌注损伤模型大鼠的预防作用及机制研究[J].中国药房,2020,31(11):1287-1293.
- [19] 黄洁,祝美珍,王馨扬,等.中医药调控脑缺血再灌注损伤信号通路转导的研究进展[J].中医药临床杂志,2022,34(5):985-989.
- [20] ALI HUSSEIN Y, AL-SARRAF AM, ALFALLUJI WL. Modulation of oxidative stress, inflammatory and apoptotic response by curcumin against cerebral ischemia reperfusion injury in a mouse model[J].Interdisciplinary Neurosurgery,2020,21:100741.
- [21] CHENG ZK, ZHANG M, LING CL, et al. Neuroprotective effects of ginsenosides against cerebral ischemia[J].Molecules,2019,24(6):1102.
- [22] MIZUMA A, YENARI MA. Anti-inflammatory targets for the treatment of reperfusion injury in stroke[J].Frontiers in Neurology,2017,8:467.
- [23] 曾宪晶,周金凤,祝美珍,等.清脑益元汤对大鼠脑缺血再灌注损伤 TNF- α 、IL-8 表达的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(5):1124-1127,1292.
- [24] XU DD, KONG TT, SHAO ZQ, et al. Orexin-a alleviates astrocytic apoptosis and inflammation via inhibiting OX1 R-mediated NF- κ B and MAPK signaling pathways in cerebral ischemia/reperfusion injury[J].Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease, 2021, 1867(11):166230.
- [25] YUAN QH, YUAN Y, ZHENG Y, et al. Anti-cerebral ischemia reperfusion injury of polysaccharides: a review of the mechanisms [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 137:111303.
- [26] 曹丽霞,郑延泽,武海军,等.嘎日迪-13 对大鼠脑缺血后不同时相不同脑区 ICAM-1、VCAM-1 表达的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(12):3009-3014.
- [27] 袁丽君,涂星,李三字,等.土家族麝针疗法对缺血性脑卒中大鼠下丘脑中 DA、5-HT、ICAM-1 和 MCP-1 含量的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(4):840-844.
- [28] 樊梓媛,胡斐然,何前松.锦鸡儿总黄酮对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织 NF- κ B、TNF- α 、ICAM-1 表达的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(3):187-190,225.
- [29] 康乐,苗明三,刘慧娟,等.葛花总黄酮对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤炎症因子表达的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(11):5081-5085.
- [30] 魏珍珍,方晓艳,王灿,等.败酱总黄酮对局灶性脑缺血再灌注大鼠的神经保护作用及炎症因子的影响[J].中药新药与临床药理,2019,30(4):396-402.

(修回日期:2022-11-30 编辑:崔春利)