

## 乌苏瑞宁的抗血栓作用

邓伟峰<sup>1,2</sup>, 赵伟杰<sup>3</sup>, 吕莉<sup>2</sup>, 王世盛<sup>3</sup>, 潘平<sup>2</sup>, 韩国柱<sup>2\*</sup>

(1. 怀化医学高等专科学校, 湖南 怀化 418000; 2. 大连医科大学 药理教研室, 辽宁 大连 116044;

3. 大连理工大学, 辽宁 大连 116024)

**摘要:** 目的 研究乌苏里藜芦总生物碱中乌苏瑞宁对大鼠的抗血栓作用, 确证乌苏瑞宁是否为总碱中抗栓活性成分。方法 应用电刺激诱发大鼠颈总动脉血栓形成模型和瘀血诱发大鼠下腔静脉血栓形成模型评价乌苏瑞宁的抗动脉、静脉血栓形成作用; 采用 Born's 法测定大鼠体内外血小板聚集率以研究乌苏瑞宁的抗血小板作用。结果大鼠 iv 5 种不同剂量的乌苏瑞宁 (1.25~20.00 μg/kg) 均能导致电刺激诱发的大鼠颈总动脉血栓形成所致的血管阻塞时间显著延长; 亦能减少大鼠下腔静脉血栓的干质量; 乌苏瑞宁在剂量为 1.25~5.00 μg/kg 以及质量浓度为 6.25~50 μg/L 时, 能抑制大鼠体内外血小板聚集。结论 乌苏瑞宁具有强大的抗大鼠动脉、静脉血栓形成作用和抗血小板作用。乌苏里藜芦总碱的抗血栓作用与其中的化学成分乌苏瑞宁有关。

**关键词:** 乌苏里藜芦总生物碱 (VnA); 乌苏瑞宁; 血栓

中图分类号: R286.32 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2007)12-1836-03

### Antithrombotic effect of verussurinine from *Veratrum nigrum* var. *ussuriense* alkaloids

DENG Wei-feng<sup>1,2</sup>, ZHAO Wei-jie<sup>3</sup>, LÜ Li<sup>2</sup>, WANG Shi-sheng<sup>3</sup>, PAN Ping<sup>2</sup>, HAN Guo-zhu<sup>2</sup>

(1. Huaihua Medical College, Huaihua 418000, China; 2. Department of Pharmacology, Dalian Medical University, Dalian 116044, China; 3. Dalian University of Science & Technology, Dalian 116024, China)

**Abstract: Objective** To study the effects of verussurinine (VSRN), an alkaloid isolated from *Veratrum nigrum* var. *ussuriense* alkaloids (VnA), against thrombosis and its platelet aggregation inhibitory activity in rats in order to find out whether VSRN is the antithrombotic active ingredient of VnA. **Methods** The electrically induced rat carotid artery thrombosis and stasis-induced rat inferior vena cava thrombosis models were used to evaluate the anti-arterial and anti-venous thrombosis effect of VSRN, respectively. Born's turbidimetric method was used to examine the *in vivo* and *in vitro* anti-platelet effect so as to investigate the antiplatelet aggregation of VSRN. **Results** In comparison with saline, VSRN in five different doses (1.25—20.00 μg/kg) showed significantly and dose-dependently prolonged occlusion time (OT) of carotid artery injured by electrical stimulation and reduced thrombus dry weight of inferior vena cava ligated for 4 h to cause stasis. Platelet aggregation was found to be inhibited by VSRN in the doses of 1.25—5.00 μg/kg and at the concentration of 6.25—50 μg/L in both *in vivo* and *in vitro* test. **Conclusion** VSRN has powerful arteriovenous antithrombosis and antiplatelet aggregation of rats. The antithrombotic effect of VSRN is related to its platelet aggregation inhibitory activity. The above findings indicate that VSRN is an antithrombotic active ingredient of VnA.

**Key words:** *Veratrum nigrum* L. var. *ussuriense* Nakai alkaloid (VnA); verussurinine; thrombosis

乌苏里藜芦 *Veratrum nigrum* L. var. *ussuriense* Nakai (VnA) 为藜芦属植物, 广泛分布于我国东北地区。藜芦可用于中风失语、黄疸疥疮, 提示藜芦可能具有降血压、抗血栓等方面的作用。本研究组近年来通过对乌苏里藜芦总生物碱 (*Veratrum nigrum* L. var. *ussuriense* Nakai alkaloids; VnA) 的药理实验研究, 发现 VnA 具有

强大的抗血栓等作用<sup>[1]</sup>, 并借助于生物测定法研究了 VnA 在大鼠和小鼠体内的药动学特点, 表明 VnA 在体内消除迅速, 无明显蓄积毒性<sup>[2]</sup>, 为查明 VnA 的确切抗血栓活性成分, 本研究组采用现代植化和分析技术从 VnA 中分离出 11 种酯型甾体类生物碱<sup>[3,4]</sup>。本实验研究其中一种生物碱乌苏瑞宁 (verussurinine, VSRN) 的抗血栓作用和抗血小板

收稿日期: 2007-03-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (NSFC20372014)

作者简介: 邓伟峰 (1962—), 湖南省怀化市人, 副教授, 研究方向为中药和民族药学。

Tel: 13874439688 E-mail: shengyaoj@126.com

\* 通讯作者 韩国柱 Tel: (0411) 86110415 E-mail: hgzhx2236@sina.com.cn

活性。

## 1 材料

1.1 药物: 乌苏瑞宁注射液 ( $500 \mu\text{g}/\text{mL}$ ), 由大连理工大学赵伟杰教授实验室提供, 用前以生理盐水稀释。肝素钠, 上海生物化学制药厂产品; ADP, Sigma 公司产品; 注射用赖氨匹林 (LAS), 安徽蚌埠安宝制药厂产品。

1.2 仪器: BT87—3 型实验性体内血栓形成测定仪, 包头医学院心血管研究室产品。LXJ—2 型离心机和 LBY—NJ2 四通道血小板聚集仪, 北京普利生公司产品。

1.3 动物: Wistar 大鼠, 雄性, 体重  $180\sim220 \text{ g}$ , 由大连医科大学试验动物中心提供 (辽实动字第 022 号)。

## 2 方法与结果

2.1 对大鼠电刺激颈总动脉体内血栓形成的影响: 取大鼠 70 只, 随机分为生理盐水 (NS) 组、VSRN 5 个剂量 ( $1.25, 2.50, 5.00, 10.00, 20.00 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 组及 LAS ( $18 \text{ mg}/\text{kg}$ ) 组。大鼠以  $20\%$  乌拉坦 ip  $1 \text{ g}/\text{kg}$  麻醉, 分离大鼠右侧颈总动脉, 将体内血栓形成测定仪的刺激电极置于已分离的颈总动脉近心端, 其远端置测温电极。大鼠舌下 iv 给药,  $15 \text{ min}$  后, 开始电刺激 ( $1.6 \text{ mA}$ ) 颈总动脉持续  $7 \text{ min}$ , 引起血管内膜损伤, 从而形成血栓。记录从电刺激开始至颈总动脉表面温度突降所需时间, 即为颈总动脉血栓形成时间, 即为堵塞时间 (occlusion time, OT)<sup>[5]</sup>。与 NS 组相比, 计算各剂量给药组的 OT 延长率。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间均值比较用  $t$  检验。由表 1 可知, VSRN 5 种剂量给药 ( $1.25\sim20.00 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 均能显著延长 OT 值, 其中  $5.00 \mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组作用最强 (与  $18 \text{ mg}/\text{kg}$  LAS 相当)。给药剂量再增加, 其 OT 值不增反降。

2.2 对大鼠静脉血栓形成的影响: 大鼠 70 只, 动物分组 [除阳性对照改为肝素钠 ( $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 外], 麻醉方法同 2.1 项。按 Rayers 法<sup>[6]</sup>, 于正中切开大鼠腹壁, 分离下腔静脉, 并于左肾静脉下方预置丝线备结扎用。VSRN 5 种剂量和等容 NS 及肝素钠 iv 给药,  $15 \text{ min}$  后结扎下腔静脉, 关闭好腹腔, 结扎后  $4 \text{ h}$  重新打开腹腔, 于结扎线下方  $2 \text{ cm}$  处夹闭血管, 同时夹住段内主要静脉侧枝并用注射器吸尽静脉段内残血, 纵行剖开管腔, 观察有无血栓形成, 若血栓形成, 则置烤箱内  $60^\circ\text{C}$  烘烤  $20 \text{ min}$  称其干质量。计算血栓干质量抑制率。结果 VSRN 组均显著抑制大鼠静脉血栓的形成。见表 1。

表 1 VSRN 对大鼠体内动脉血栓形成的影响

( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 1 Effect of VSRN on arteriovenous thrombosis of rats *in vivo* ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别 ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	剂量/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	OT/ $s$		OT 延长率/ %	血栓干质量/ mg	抑制率/ %
		s	%			
NS	—	697.7 $\pm$ 33.2	—	—	5.75 $\pm$ 1.27	—
VSRN	1.25	850.7 $\pm$ 27.0*	21.93	4.49 $\pm$ 0.94**	—	21.91
	2.50	880.7 $\pm$ 54.0**	26.23	3.28 $\pm$ 0.82**	—	42.78
	5.00	1 030.0 $\pm$ 162.3**	47.63	2.30 $\pm$ 0.66**	—	60.00
	10.00	893.1 $\pm$ 263.8**	28.01	1.56 $\pm$ 1.34**	—	72.87
	20.00	756.4 $\pm$ 64.3	7.76	0.68 $\pm$ 0.44**	—	88.17
LAS	18 000	1 094.4 $\pm$ 108.6**	57.01	—	—	—
肝素钠	400	—	—	—	0.50 $\pm$ 0.21**	91.32

与 NS 组比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$

\* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  vs NS group

## 2.3 对大鼠体内外血小板聚集的影响

2.3.1 对大鼠体内血小板聚集的影响: 大鼠 60 只, 随机分为 6 组, 分别为 NS 组, VSRN ( $2.5, 5.0, 10.0, 20.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 组及 LAS ( $18 \text{ mg}/\text{kg}$ ) 组, 采用 Born's 法<sup>[7]</sup>, iv 给药后  $15 \text{ min}$ , 腹主动脉采血,  $3.8\%$  枸橼酸钠抗凝 (血与抗凝剂体积比  $9:1$ ), 以  $800 \text{ r}/\text{min}$  离心  $10 \text{ min}$ , 制备富血小板血浆 (PRP), 剩余血液经  $3 000 \text{ r}/\text{min}$  离心  $10 \text{ min}$ , 制备贫血小板血浆 (PPP)。用 PPP 调 RPR 中血小板数  $4 \times 10^{12}\sim5 \times 10^{12}/\text{L}$ , 分别取 PRP  $200 \mu\text{L}$ , 加入诱导剂 ADP (终浓度  $2 \mu\text{mol}/\text{L}$ ), 测定血小板  $5 \text{ min}$  最大聚集率。血小板聚集测定均在  $3 \text{ h}$  内完成。由表 2 可见, VSRN 各给药剂量组显著抑制大鼠体内血小板聚集, 用剂量为  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  的 VSRN 对血小板聚集的抑制作用与  $18 000 \mu\text{g}/\text{kg}$  LAS 相当。

表 2 VSRN 对大鼠体内血小板聚集的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 2 Effect of VSRN on *in vivo* platelet aggregation of rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	剂量/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	血小板聚集率/%	聚集抑制率/%
NS	—	70.590 $\pm$ 4.390	—
VSRN	2.5	57.530 $\pm$ 4.096**	18.5
	5.0	49.700 $\pm$ 4.969**	29.6
	10.0	36.590 $\pm$ 5.540**	49.0
	20.0	27.360 $\pm$ 5.25**	61.3
LAS	18 000	36.870 $\pm$ 4.260**	47.8

与 NS 组比较: \*\* $P<0.01$

\* $P<0.01$  vs NS group

2.3.2 对大鼠体外血小板聚集的影响: 大鼠同前麻醉后, 腹主动脉采空白血制备 RPR 和 PPP。将  $2 \mu\text{L}$  不同质量浓度的 VSRN、LAS 和 NS 分别加入  $200 \mu\text{L}$  PRP 中,  $37^\circ\text{C}$  温浴  $3 \text{ min}$ , 然后加入 ADP (终浓度  $2 \mu\text{mol}/\text{L}$ ) 诱导血小板聚集, 同 2.3.1 方法测定血小板聚集率。结果表明, VSRN 显著抑制大鼠

体外血小板聚集,其作用与加入药物的质量浓度呈剂量依赖关系,且质量浓度为 $25.0\text{ }\mu\text{g/L}$ 的VSRN对血小板聚集的抑制作用与 $40\text{ mg/L}$ 的LAS相近。见表3。

表3 VSRN对大鼠体外血小板聚集的影响( $\bar{x}\pm s$ , n=10)

Table 3 Effect of VSRN on *in vitro* platelet aggregation of rats ( $\bar{x}\pm s$ , n=10)

组别	$\rho/(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	血小板聚集率/%	聚集抑制率/%
NS	—	68.74±5.13	—
VSRN	6.25	56.06±3.87**	18.5
	12.50	50.48±4.85**	26.6
	25.00	38.56±4.67**	44.0
	50.00	29.07±4.81**	57.8
LAS	40 000	39.25±3.67**	43.0

与NS组比较: \*\* $P<0.01$

\*\* $P<0.01$  vs NS group

### 3 讨论

本实验研究采用经典的电刺激诱发大鼠颈总动脉血栓形成模型和瘀血诱发大鼠下腔静脉血栓形成模型以评价VSRN的抗动、静脉血栓作用。结果表明:VSRN具有显著的血栓形成抑制效能和强大的抗血栓强度。本研究组在以往研究VnA时,曾发现其抗血栓有效剂量为 $7.2\sim42.9\text{ }\mu\text{g/kg}$ ,本次实验发现VSRN的抗栓有效剂量为 $1.25\sim5\text{ }\mu\text{g/kg}$ 。由此可见VSRN的抗栓作用强于VnA<sup>[8]</sup>。这些结果可以说明:VSRN为VnA中重要抗栓活性成分。本研究中还发现VSRN在 $5.00\sim20.00\text{ }\mu\text{g/kg}$ 剂量,其抗动脉血栓作用随剂量增加不仅不增加,反而降

低;但其抗静脉血栓作用强度与其剂量呈依赖关系,该现象的机制有待阐明。

本研究还表明VSRN尚具有强大的体内外血小板聚集抑制活性,这提示该活性成分的抗血栓作用与其抗血小板聚集作用有关。以上结果表明:乌苏瑞宁为乌苏里藜芦总碱中重要的抗栓活性成分之一。

### References:

- [1] Han G Z, Li X Y, Lu L, et al. Pharmacokinetic profiles of *Veratrum nigrum* L. var. *ussuriense* Nakai alkaloids in rats [J]. *Asian J Drug Metab Pharmacokin*, 2001, 1(3): 169-174.
- [2] Jin X Y, Han G Z, Huang S S. Pharmacokinetics and cumulative toxicity of *Veratrum nigrum* var. *ussuriense* alkaloids in mice [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2006, 22(3/4): 51-53.
- [3] Zhao W J, Tezuka Y, Kikuchi T, et al. Studies on the constituents of *Veratrum nigrum* L. var. *ussuriense*. Structure and  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ - nuclear magnetic resonance spectra of a new alkaloid, Verussurinine, and related alkaloids [J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(3): 549-554.
- [4] Tezuka Y, Kikuchi T, Zhao W J, et al. (+)-Verussurinine, a new steroidal alkaloid from the roots and rhizoma *Veratrum* var. *ussuriense* and structure revision of (+)-Verussurinine [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(11): 1397-1399.
- [5] Hladovec J. Experimental arterial thrombosis in rats with continuous registration [J]. *Thromb Diath Haemorrhag*, 1971, 26: 407-410.
- [6] Reyers I. Failure of aspirin at different dose to modify experimental thrombosis in rats [J]. *Thromb Res*, 1980, 18: 669-675.
- [7] Born G V R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal [J]. *Nature*, 1962, 194: 927.
- [8] Han G Z, Li X Y, Lü L, et al. Antithrombotic effects of *Veratrum nigrum* var. *ussuriense* alkaloids [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 349(12): 1107-1110.

## 眼镜蛇毒细胞毒素CTX-d诱导NB4细胞凋亡及其机制研究

陈 纯, 陈崇宏\*

(福建医科大学药学院 药理系,福建 福州 350004)

**摘要:**目的 探讨眼镜蛇毒细胞毒素CTX-d诱导NB细胞凋亡的机制。方法 MTT法测定CTX-d体外细胞毒作用,电镜、流式细胞仪观察CTX-d对NB4细胞的诱导凋亡作用,流式细胞仪检测NB4细胞线粒体膜电位的变化,Western-blotting测定胞浆细胞色素C及caspase-9、caspase-3的变化。结果 CTX-d作用NB4细胞6、12 h的IC<sub>50</sub>分别为 $1.8$ 、 $1.35\text{ }\mu\text{g/mL}$ ;CTX-d引起NB4细胞线粒体肿胀、核固缩等形态学改变;诱导NB4细胞出现亚G<sub>1</sub>期的凋亡峰,且有时效及量效关系;CTX-d( $1.0\text{ }\mu\text{g/mL}$ )作用0.5 h,NB4细胞线粒体膜电位已开始下降,同时在胞浆中检测到细胞色素C,显示细胞色素C已由线粒体释放入胞浆;caspase-9酶原的量在CTX-d( $1.0\text{ }\mu\text{g/mL}$ )作用1 h时开始下降,而活化的caspase-3片断在0.5 h即检测到,表明除了通过caspase-9,CTX-d还可能通过其他途径激活caspase-3。结论 CTX-d可通过降低线粒体膜电位、细胞色素C释放,激活caspase-9和caspase-3,从而诱导NB4细胞凋亡,还可能通过其他途径激活caspase-3,参与凋亡作用。

收稿日期:2007-05-17

作者简介:陈 纯(1972—),女,博士,讲师,专业方向为抗肿瘤药物药理。

Tel: (0591) 83756200 Fax: (0591) 83756200 E-mail: chenchun-0428@163.com

\* 通讯作者 陈崇宏 E-mail: chench2008@163.com

# 乌苏瑞宁的抗血栓作用

作者: 邓伟峰, 赵伟杰, 吕莉, 王世盛, 潘平, 韩国柱, DENG Wei-feng, ZHAO Wei-jie, L(U) Li, WANG Shi-sheng, PAN Ping, HAN Guo-zhu  
作者单位: 邓伟峰, DENG Wei-feng(怀化医学高等专科学校,湖南,怀化,418000;大连医科大学,药理教研室,辽宁,大连,116044), 赵伟杰, 王世盛, ZHAO Wei-jie, WANG Shi-sheng(大连理工大学,辽宁,大连,116024), 吕莉, 潘平, 韩国柱, L(U) Li, PAN Ping, HAN Guo-zhu(大连医科大学,药理教研室,辽宁,大连,116044)  
刊名: 中草药 [ISTIC PKU]  
英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS  
年,卷(期): 2007, 38(12)  
被引用次数: 4次

## 参考文献(8条)

1. Han G Z. Li X Y. Lu L Pharmacokinetic profiles of Veratrum nigrum L. var. ussuieuse Nakai alkaloids in rats 2001(03)
2. Jin X Y. Han G Z. Huang S S Pharmacokinetics and cumulative toxicity of Veratrum nigrum var. ussuricense alkaloids in mice[期刊论文]-中药药理与临床 2006(3-4)
3. Zhao W J. Tezuka Y. Kikuchi T Studies on the constituents of Veratrum nigrum L. var. ussuricense. Structure and 1H-and 13 C-nuclear magnetic resonance spectra of a new alkaloid, Verussurinine, and related alkaloids 1991(03)
4. Tezuka Y. Kikuchi T. Zhao W J (+)-Verussurinine, a new steroidal alkaloid from the roots and rhizoma Veratrum var. ussuricense and structure revision of (+)-Verussurinine[外文期刊] 1998(11)
5. Hladovec J Experimental arterial thrombosis in rats with continuous registration 1971
6. Reyers I Failure of aspirin at different dose to modify experimental thrombosis in rats[外文期刊] 1980
7. Born G V R Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal[外文期刊] 1962
8. Han G Z. Li X Y. Lü L Antithrombotic effects of Veratrum nigrum var. ussuricense alkaloids[期刊论文]-中草药 2003(12)

## 本文读者也读过(10条)

1. 冉春风. 白淑杰. 杨静. RAN Chun-feng. BAI Shu-jie. YANG Jing 水蛭注射液抗血栓作用的实验研究[期刊论文]-现代康复2001, 5(9)
2. 谢露. 胡世凤. 郭维坚 一种简易的体内血栓形成动物模型的研制[期刊论文]-广西医科大学学报2003, 20(6)
3. 韩国柱. 李欣燕. 吕莉. 李卫平. 赵伟杰 乌苏里藜芦碱抗血栓作用的研究[期刊论文]-中草药2003, 34(12)
4. 刘煜. 谭树华. 吴梧桐 重组水蛭素III的抗凝与抗血栓作用研究[期刊论文]-中国药科大学学报2002, 33(3)
5. 孙晓龙. 王宽宇. 张丹琦 土茯苓注射液对大鼠血栓形成影响的实验研究[期刊论文]-中国中医药科技2004, 11(4)
6. 张森. ZHANG Miao 尼麦角林不同给药途径抗血栓作用的药效学研究[期刊论文]-科学技术与工程2010, 10(32)
7. 陈蓉. 谢梅林. 朱路佳. CHEN Rong. XIE Mei-lin. ZHU Lu-jia 蛇床子素对大鼠实验性静脉血栓形成的影响[期刊论文]-苏州大学学报(医学版) 2006, 26(6)
8. 刘政. 侯玉芬. 周涛. 林海青. 徐向东. 刘明. Liu Zheng. Hou Yufeng. Zhou Tao. Lin Haiqing. Xu Xiangdong. Liu Ming 消栓通脉颗粒剂对深静脉血栓形成模型大鼠血浆t-PA PAI的影响[期刊论文]-中医药学刊2006, 24(10)
9. 沈志强. 董泽军. 吴蓝鸥. 陈植和. 刘吉开 叶下珠有效部位对血栓形成的影响及其作用机制初探[期刊论文]-天然

10. 王建昌. 张福成. 李颖. 孙晓丽. 刘平 半胱氨酰-精氨酰-甘氨酰-天冬氨酰-色氨酰-青霉胺对血小板聚集和血栓形成的抑制作用[期刊论文]-中国老年学杂志2007, 27(11)

引证文献(4条)

1. 邓伟峰. 赵伟杰. 吕莉. 王世盛. 潘平. 韩国柱 乌苏瑞宁对家兔血液流变学和血凝时间及小鼠出血和凝血时间的影响 [期刊论文]-中草药 2009(7)
2. 冯莉萍. 尚建华 中草药生物碱类的心血管药理作用研究进展[期刊论文]-云南中医中药杂志 2009(2)
3. 乌兰巴依尔. 周文婷. 杨永新. 王雪飞. 阿不来提·阿布力孜. 依巴代提·吐呼提. 艾尼瓦尔·吾买尔 维药榅桲提取物对大鼠实验性血栓形成的影响[期刊论文]-中成药 2010(12)
4. 张晓雪. 赵洪礼. 姚成芳 中药对脑血管的保护作用及其防治脑血栓形成的研究进展[期刊论文]-中国民康医学 2010(9)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zcy200712027.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200712027.aspx)