

活血祛瘀方对单侧输尿管梗阻大鼠 TGF- β_1 和 CTGF 表达的影响沈烨渠^{1,2}, 周健淞³, 何立群^{1*}

(1 上海中医药大学附属曙光医院 肾内科, 上海中医药大学 肝肾疾病病证教育部重点实验室, 上海中医药大学上海市高校中医内科学 E 研究院, 上海 201203; 2 中国人民解放军第一八八医院, 广东 潮州 521000; 3 南通大学第三附属医院 肾内科, 江苏 无锡 214000)

摘要:目的 通过研究活血祛瘀方对单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠肾组织转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、结缔组织生长因子(CTGF)表达的影响,探讨其抗肾间质纤维化的作用机制。方法 建立大鼠UUO模型,48只SD大鼠随机分为假手术组、模型组、代文组、活血祛瘀方组,于治疗4周后腹主动脉采血检测血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN);收集24h尿液检测N-乙酰 β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、 β_2 微球蛋白(β_2 MG);取梗阻侧肾组织,HE染色观察肾小管间质病变;免疫组织化学染色观察TGF- β_1 、CTGF的阳性表达,并进行半定量分析。结果 与假手术组相比,模型组大鼠血SCr、BUN和尿NAG、 β_2 MG水平以及TGF- β_1 、CTGF阳性表达显著升高。与模型组相比,活血祛瘀方组大鼠BUN水平降低,尿 β_2 MG、NAG排泄减少;活血祛瘀方组和代文组肾间质TGF- β_1 、CTGF阳性表达显著下调。结论 活血祛瘀方可降低UUO大鼠尿NAG、 β_2 MG和血BUN水平,表明具有保护肾小管功能和改善肾功能作用,可能因其能抑制肾间质TGF- β_1 、CTGF过度表达,从而减缓肾纤维化病程的进展。

关键词:活血祛瘀方;单侧输尿管梗阻;转化生长因子- β_1 ;结缔组织生长因子;肾间质纤维化

中图分类号:R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2010)11-1859-04

肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)的机制较为复杂,多种细胞因子和生长因子均参与RIF的发生和发展。细胞因子是介导和调节免疫、炎症反应的小分子多肽,可以由多种细胞分泌,如淋巴细胞、肥大细胞、成纤维细胞、上皮细胞及肿瘤细胞等。许多细胞因子参与了RIF病理的过程,主要影响小管细胞的肥大、增生、凋亡、表型转化及细胞外基质(ECM)的合成。转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)是公认的导致RIF的细胞因子,它能够诱导炎症细胞浸润和成纤维细胞的增殖,参与RIF的发生发展过程。结缔组织生长因子(CTGF)的生物学活性是促进成纤维细胞的增生、移动、黏附、ECM的形成及小管上皮细胞的转化,是导致RIF的主要原因之一,能被数种因子转录激活。活血祛瘀方是临床用于治疗慢性肾脏病的有效中药复方,为了进一步揭示其作用机制,本实验观察了活血祛瘀方对单侧输尿管梗阻(UUO)模型大鼠肾间质TGF- β_1 、CTGF表达的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物:清洁级雄性SD大鼠48只,体质量(180±20)g,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,在上海中医药大学实验动物中心饲养,人工

光照,阴暗各12h,自由饮食。

1.2 药物、试剂与仪器:活血祛瘀方(丹参10g、桃仁6g、积雪草30g、制大黄9g共4味药,购自本院中药房,水煎后浓缩生药量0.825g/mL);代文(缙沙坦胶囊,北京诺华制药公司,批号X0859);SCr试剂盒(上海申索佑福医学诊断公司);BUN试剂盒(济南希森美康医用电子公司);NAG试剂盒(上海申索佑福医学诊断); β_2 -MG放免试剂盒(北京原子高科);兔抗大鼠TGF- β_1 及CTGF多克隆抗体;SABC免疫组化试剂盒(武汉博士德);MIQAS医学图象定量分析系统、Image J图像分析软件(上海求为生物科技)。

1.3 模型建立、分组及给药:48只SD大鼠随机选取12只作为假手术组,其余36只大鼠UUO造模。造模方法:先以3%戊比巴妥ip麻醉,从距左脊肋骨0.5cm处作斜向外方切口;经后腹膜取肾脏,游离肾脏及输尿管,将左侧肾脏用组织钳托起,取中段部位用止血钳夹住,在输尿管两端各用丝线结扎后不剪断输尿管,然后分层缝合,肌注青霉素预防感染。假手术组除不结扎输尿管外,其余步骤同上。造模大鼠按质量随机分为活血祛瘀方组、代文组、模型组,每组各12只。从术后第一天起ig给药

①收稿日期:2010-02-09

基金项目:“十一五”国家科技部支撑计划(2006BA104A07);国家自然科学基金资助项目(30873259);上海市优秀学科带头人培养计划(08XD14039);上海市教育委员会E研究院建设计划项目(E03008);上海高校创新团队建设

作者简介:沈烨渠(1983-),男,广东潮州人,上海中医药大学附属曙光医院2007级硕士研究生,现中国人民解放军第一八八医院住院医师,主要研究方向为肾脏病的基础及临床研究。E-mail: yequshen@126.com

* 通讯作者 何立群 E-mail: Heliqun59@yahoo.com.cn

4 周, 活血祛瘀方组大鼠用药量为 60 kg 体质量成人单位剂量的 20 倍, 即 5.5 g/kg (根据临床有效剂量换算), 代文组给予 60 kg 体重成人单位剂量的 20 倍, 即 8 mg/kg, 假手术组、模型组给予等量生理盐水, 每日给药 1 次。

1.4 标本采集与指标检测: 给药干预 4 周后, 用代谢笼收集 24 h 尿液, 检测 NAG 及 β_2 -MG; 腹主动脉采血检测 SCr、BUN; 均按照试剂盒说明书操作。

1.5 病理观察: 取梗阻侧肾组织, 置于 10% 福尔马林固定液, 常规石蜡包埋切片, 经 HE 染色后, 光镜下观察肾小管间质的病理改变。采用 MIQAS 医学图象定量分析系统对组织切片进行定量分析, 每张切片在 400 倍光镜下, 随机采集 5 个不重叠视野 (不含肾小球及小血管), 绿色为纤维化阳性染色区, 分别测量每个视野中阳性染色的相对面积, 取其平均值。

1.6 免疫组织化学染色法检测 TGF- β_1 、CTGF 的阳性表达: 采用 SABC 法, MIQAS 医学图象定量分析系统, 每张切片在 400 倍光镜下随机采集 5 个不重叠视野 (不含肾小球及小血管), 棕黄色为阳性染色区。测量每个视野阳性染色面积和吸光度值, 得出阳性相对面积, 取平均值。阳性染色相对面积 = (阳性染色面积 / 整个视野面积) \times 吸光度值。

1.7 数据处理: 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 任意两组间比较采用 LSD 检验, 方差不齐时采用非参数 H 检验, 所有统计学处理均由 SPSS 13.0 软件完成。

2 结果

2.1 一般情况观察: 假手术组大鼠活动灵活, 被毛光泽, 体质量增长均匀。模型组大鼠活动差, 被毛蓬乱, 精神较差, 体质量增长较慢, 各治疗组大鼠整体状况均较模型组有明显改善。由于操作不当、病理损害等原因, 代文组死亡 1 只, 模型组死亡 1 只。

2.2 肾组织病理观察

2.2.1 肉眼观察: 假手术组大鼠两侧肾脏外观正常; 模型组大鼠左肾肿大, 颜色变浅, 有囊性感, 内含混浊的褐色尿液, 肾实质变薄, 肾盂扩张, 肾盏乳头受压, 右肾稍肿大, 颜色稍浅, 组织结构清楚。活血祛瘀方治疗组大鼠上述病理改变较模型组略有改善。

2.2.2 光镜观察: HE 染色显示, 假手术组大鼠肾小球、肾小管结构基本正常; 模型组大鼠肾小管上皮细胞肿胀、空泡变性, 肾小管萎缩, 管腔闭塞或扩张, 小管间质区增宽, 间质炎性细胞浸润明显, 纤维组织增生较多, 小管结构遭到严重破坏。与模型组相比较, 活血祛瘀方组上述病理改变减轻。

2.3 对大鼠肾功能的影响: 模型组大鼠 SCr、BUN 水平较假手术组显著升高, 说明 UUO 造模 4 周后, 肾小球功能出现了明显的损害, SCr、BUN 在体内蓄积; 活血祛瘀方组 BUN 较模型组明显降低 ($P < 0.01$), SCr 也略有降低, 但无统计学意义。见表 1。

2.4 对大鼠肾小管功能的影响: 模型组大鼠尿 NAG 及 β_2 -MG 水平均较假手术组显著升高, 说明造模后肾小管功能损伤, 尿 NAG 及 β_2 -MG 重吸收减少, 排泄增加; 与模型组比较, 活血祛瘀方组尿 NAG 及 β_2 -MG 均明显降低 ($P < 0.05, 0.01$)。结果见表 2。

表 1 各组大鼠尿中 Scr、BUN 水平 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Scr and BUN levels in urine of rats in every group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	SCr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
假手术	117.34 \pm 7.40	6.55 \pm 0.28
模型	146.69 \pm 19.09*	8.94 \pm 0.50**
代文	139.80 \pm 28.28	7.98 \pm 0.58 Δ
活血祛瘀方	132.84 \pm 9.36	7.77 \pm 1.02 $\Delta\Delta$

与假手术组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

与模型组比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$, 下表同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs Sham group

$\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$ vs model group, following tables are same

表 2 各组大鼠尿中 NAG 和 β_2 -MG 水平 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 NAG and β_2 -MG levels in urine of rats in every group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	NAG/U	β_2 -MG/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
假手术	17.23 \pm 5.14	31.65 \pm 5.07
模型	33.15 \pm 2.57**	41.10 \pm 11.35*
代文	29.18 \pm 3.47	37.17 \pm 3.82
活血祛瘀方	24.26 \pm 2.24 $\Delta\Delta$	32.10 \pm 6.68 Δ

2.5 对大鼠肾组织 TGF- β_1 、CTGF 表达的影响: 假手术组 TGF- β_1 在皮髓质交界区肾小管有微弱的表达, 与假手术组比较, 模型组 TGF- β_1 表达呈显著性增高; 活血祛瘀方组、代文组 TGF- β_1 的表达与模型组相比较, 均有降低 ($P < 0.05, 0.01$)。结果见表 3。假手术组大鼠 CTGF 在肾间质表达极少, 与假手术组比较, 模型组 CTGF 表达呈显著性增高; 活血祛瘀方组、代文组 CTGF 的表达与模型组比较, 均有降低 ($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 各组大鼠肾组织中 TGF β_1 、CTGF 的表达 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Expression of TGF β_1 and CTGF in nephridial tissue of rats in every group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	TGF β_1 阳性表达	CTGF 阳性表达
假手术	0.17 \pm 0.01	0.16 \pm 0.01
模型	1.33 \pm 0.26**	1.19 \pm 0.11**
代文	0.96 \pm 0.36 Δ	0.83 \pm 0.15 $\Delta\Delta$
活血祛瘀方	0.56 \pm 0.16 $\Delta\Delta$	0.55 \pm 0.09 $\Delta\Delta$

3 讨论

3.1 活血祛瘀方防治 RIF 的理论基础: 祖国医学虽无 RIF 的专门论述, 但究其病因及症状属于“虚劳”、“水肿”、“癃闭”、“溺毒”等范畴。RIF 从中医角度看, 其本虚标实的病机特点已为大多数医家所认可, 邪实诸证中, 瘀血毒贯穿于 RIF 整个过程, 且一般认为瘀血为邪实之首^[1]。瘀血存在于慢性肾脏的始终, 表现为血液的“浓、黏、凝、聚”。临床病例亦多见面色晦黯、舌质黯有瘀斑等血瘀证的表现。由于血瘀, 经脉中血行缓涩, 气机升降失常, 壅塞不畅; 脏腑失养, 功能减退; 水湿无力运化; 邪毒内聚, 不得排泄, 最终导致虚者更虚, 而实者更甚, 故而祛除瘀血势在必行。因此活血祛瘀法是治疗慢性肾病, 防止及延缓 RIF 的重要治法之一。通过贾秀琴等^[2]对 269 篇文献研究发现治疗肾纤维化的活血祛瘀药使用次数为 323 次, 占 18%, 且在最常用的抗肾纤维化 15 味中药, 具有活血祛瘀作用的药物有 5 味, 这表明活血祛瘀法是治疗肾纤维化的基本大法。

临床观察、实验研究发现瘀血阻络是慢性肾衰患者主要的病理机制, 且贯穿于发病过程的始终^[3,8]。依据中医理论结合现代药理研究结果而制定的中药复方——活血祛瘀方, 该方以活血祛瘀为原则组方, 药味组成精简, 由丹参、桃仁、积雪草、制大黄共 4 味药组成。方中桃仁苦甘平, 破血行瘀, 润燥滑肠, 善泄血分之壅滞; 丹参苦寒降泄, 活血祛瘀, 凉血消痈; 积雪草苦辛寒, 清热利湿、消肿解毒; 制大黄苦寒, 泻热毒、破积滞、行瘀血。诸药合用, 共奏活血祛瘀之功。

3.2 活血祛瘀方对 RIF 的疗效及机制探讨

3.2.1 活血祛瘀方对 UUO 模型大鼠肾小管间质和肾功能的影响: UUO 模型是目前主要累及肾小管间质的非免疫源性进行性肾损害的经典实验动物模型, 且是一个成熟的实验模型, 随梗阻时间延长, RIF 逐渐突出, 最终导致整个肾脏结构破坏^[9]。研究表明, NAG 是一种高分子糖蛋白, 属于细胞内容物酶之一, NAG 不能经肾小球滤过, 主要存在于肾近曲小管上皮细胞溶酶体中, 在肾小管变性、坏死时, NAG 释放增多, 活性显著增高, 因此, 尿 NAG 的升高是近曲肾小管的损伤及损伤程度的敏感指标^[10,11]。 β_2 -MG 是一种相对分子质量小的蛋白质, 以低浓度存在于尿液、血液等体液中。健康人体内产生的 β_2 -MG 可自由通过肾小球滤过膜, 99.9% 以上被近曲小管重吸收, 正常人尿中只有痕迹量, 近曲小管轻微受损尿 β_2 -MG 量就增加。

本研究显示: 模型组大鼠肾小管标志蛋白尿 NAG、 β_2 -MG 和血 SCr、BUN 均显著高于假手术组, 提示 UUO 模型大鼠肾小管损伤明显, 同时有肾功能异常, 病理结果亦显示 UUO 模型组肾小管管腔闭塞或扩张, 间质区域的增宽, 间质炎性细胞浸润明显, HE 染色显示 RIF 的程度加重, 表明模型制作成功。而活血祛瘀方组尿 NAG、 β_2 -MG 和血 BUN 较模型组显著降低, 且活血祛瘀方组病理损害明显轻于模型组, 推测活血祛瘀方可通过降低 UUO 模型大鼠尿 NAG、 β_2 -MG 和血 BUN, 保护肾小管功能和改善肾功能作用, 从而延缓 UUO 模型大鼠 RIF。

3.2.2 活血祛瘀方对 UUO 模型大鼠肾组织 TGF- β_1 、CTGF 表达的影响: TGF- β_1 作为一个多功能的多肽生长因子, 是组织纤维化过程中始发的促纤维化分子, 它在成纤维细胞增殖, 成纤维细胞、上皮细胞转分化, ECM 合成及降解等多个环节起作用^[12,14]。CTGF 在正常生理状态下表达水平较低, 生物学效应较单一, 可由成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞合成分泌, 其在 RIF 过程中起着重要作用。CTGF 作为介导 TGF- β_1 诱导肾纤维化的下游效应因子, 在病理状态时过度表达, 可促进细胞增生和 ECM 在间质沉积, 从而参与 RIF 的发生发展^[15]。阻断 CTGF 表达或抑制其活性, 可能是一种更特异、更有效的防治纤维化手段^[16]。本研究表明造模后, 模型组较假手术组 TGF- β_1 的表达显著增高, 代文、活血祛瘀方均可有效降低 TGF- β_1 的表达, 活血祛瘀方组的效果优于代文组。假手术组几乎不表达 CTGF, 模型组大鼠的肾小管上皮细胞及间质细胞的胞浆 CTGF 均有不同程度的表达; 而治疗组较模型组明显减轻。推测活血祛瘀方可以抑制 UUO 大鼠肾组织 TGF- β_1 、CTGF 的表达, 从而防治 RIF 的发生、发展。由于 CTGF 具有突出而特异的致纤维化作用^[17], 故本研究亦为临床针对 CTGF 为靶点治疗 RIF 提供了实验依据。

综上所述, 活血祛瘀方能够通过降低 BUN 水平, 减少尿 NAG、 β_2 -MG 排泄, 保护肾小球及肾小管功能; 能够下调 TGF- β_1 和 CTGF 的表达, 抑制纤维化信号的传递, 从而减少 ECM 在肾间质的过度沉积, 起到改善 RIF 的作用。

参考文献:

- [1] 卢祖礼. 浅析肾纤维化的中医病机 [J]. 湖北中医杂志, 2004, 26(11): 18
- [2] 贾秀琴, 李雪梅. 中药抗肾纤维化用药规律探析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(12): 739-740

[3] 何立群, 高建东, 郑平东. 抗纤灵冲剂对成纤维细胞增殖及其分泌 ECM 与 TNF α 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(9): 511-514.

[4] 王 怡, 何立群, 郑平东. 抗纤灵冲剂对慢性肾衰竭肾功能及纤维化指标影响的临床研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(7): 396-398.

[5] 何立群, 王 怡, 曹和欣, 等. 抗纤灵冲剂对慢性肾衰模型肾组织 TNF-mRNA、PDGF-mRNA 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(5): 29-33.

[6] 王 怡, 何立群, 高建东. 抗纤灵颗粒剂改善慢性肾衰竭纤维化的研究 [J]. 中成药, 2003, 25(10): 820-824.

[7] 周健淞, 陈 刚, 何立群, 等. 抗纤灵二号方对单侧输尿管梗阻大鼠肾小管上皮细胞转分化的调节作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(11): 961-965.

[8] 孙 蓉, 杨 倩. 肾虚证动物模型研制进展与中药药效评价的思考 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 22-24.

[9] Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283: F86-F875.

[10] 王瑞石, 刘志红, 尹 茹, 等. 肾小管损伤标记物检测的临床意义及其影响因素 [J]. 肾脏病与透析移植杂志, 2005, 14(2): 110-116.

[11] Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary N-acetylglucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 1890-1896.

[12] Eddy A A. Molecular basis of renal fibrosis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15(3-4): 290-301.

[13] Cheng J, Grand J P. Transforming growth factor beta signal transduction and progressive renal disease [J]. *Exp Biol Med*, 2002, 227(11): 943-956.

[14] Bottinger E P, Bitzer M. TGF beta signaling in renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(10): 2600-2610.

[15] Leask A, Holmes A, Black C M, et al. Connective tissue growth factor gene regulation. Requirements for its induction by transforming growth factor beta 2 in fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(15): 13008-13015.

[16] Zhang C, Meng X, Zhu Z, et al. Role of connective tissue growth factor in renal tubular epithelial myofibroblast transdifferentiation and extracellular matrix accumulation *in vitro* [J]. *Life Sci*, 2004, 75(3): 367-379.

[17] Qi W, Twigg S, Chen X, et al. Integrated actions of transforming growth factor beta and connective tissue growth factor in renal fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288(4): F800-F809.

翁沥通胶囊中铜绿的拆方研究

任雷鸣*, 赵 丁, 王 雪, 吴志刚, 赵 艳

(河北医科大学药学院 药理学研究室, 河北 石家庄 050017)

摘要:目的 研究铜绿在翁沥通胶囊镇痛、抗炎及治疗前列腺增生功效中的作用。方法 采用醋酸扭体模型比较不含铜绿的翁沥通胶囊 (A 药) 和含铜绿的翁沥通胶囊 (B 药) 的镇痛作用; 采用小鼠二甲苯炎症模型比较 A 药和 B 药的抗炎作用; 采用小鼠 sc 丙酸睾酮诱导前列腺增生模型, 比较 A 药和 B 药的抗前列腺增生作用。结果 连续 ig 7 d 翁沥通 A 药和 B 药 0.6、1.2、2.4、4.8 g/kg (按生药量计算), 小鼠 15 min 内的扭体次数均显著少于对照组 ($P < 0.05, 0.01$)。翁沥通 B 药 1.2、2.4、4.8 g/kg 及翁沥通 A 药 2.4 g/kg 连续 ig 7 d, 明显减轻小鼠耳片肿胀度 ($P < 0.05, 0.01$); 翁沥通 A 药的其他 4 个剂量组的小鼠耳片肿胀度与对照组相比均无明显差异。翁沥通 B 药 0.3、1.2 g/kg 连续 ig 14 d, 明显减轻前列腺增生模型小鼠的前列腺湿质量及湿质量系数、前列腺干质量及干质量系数 ($P < 0.05, 0.01$); 翁沥通 A 药仅有 1.2 g/kg 明显减轻模型小鼠的前列腺湿质量、湿质量系数及前列腺干质量 ($P < 0.05, 0.01$), 对前列腺干质量系数无明显影响 ($P > 0.05$)。结论 铜绿在翁沥通胶囊的组方中, 对于该方剂的抗炎和抗前列腺增生功效发挥重要作用。

关键词:翁沥通胶囊; 铜绿; 镇痛; 抗炎; 前列腺增生

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)11-1862-04

良性前列腺增生 (BPH) 是以排尿困难进行性加重, 如尿频、尿等待、尿线无力、尿间断或尿滴沥等为临床症状的一类前列腺疾病, 是中老年人群的常见病和多发病。对于轻度和中度 BPH 患者, 临床上常采用药物治疗。1976 年, Caine 等^[1]就使用非选择性 α 受体阻断药酚苄明治疗 BPH 患者。但

是, 非选择性的 α 受体阻断药不良反应较大, 约有 10% 患者不能耐受而停药。天然药物因其作用全面而温和, 不良反应较小, 适合长期服用等特点, 在治疗良性前列腺增生方面越来越受到重视。前列腺炎也是泌尿科临床上最常见的炎症性疾病之一, 高达 25%~50% 的男性曾经或正在受到前列腺炎的

①收稿日期: 2010-03-12

基金项目: 河北省自然科学基金 (C2006000802)

* 通讯作者 任雷鸣 (1956-), 男, 教授, 主要从事神经和心血管药理学研究。Tel: (0311) 86266405 E-mail: renleiming@263.net