

泽泻多糖对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及脂代谢紊乱的改善作用及机制研究^Δ

张明丽*, 陈吉全, 周新强(南阳医学高等专科学校中医系, 河南 南阳 473000)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0042-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.11

摘要 目的:考察泽泻多糖对2型糖尿病(T2DM)大鼠胰岛素抵抗及脂代谢紊乱的影响及可能机制。方法:采用高脂饮食饲养联合腹腔注射链脲佐菌素(30 mg/kg)法建立T2DM大鼠模型。将造模成功的50只大鼠随机分为模型组(生理盐水)、格列本脲组(阳性对照, 25 mg/kg)和泽泻多糖高、中、低剂量组(400、200、100 mg/kg), 每组10只;另选10只正常大鼠作为正常对照组(生理盐水)。各组均灌胃给药, 每天1次, 连续6周。给药5周后进行糖耐量实验, 分别检测腹腔注射2 g/kg葡萄糖溶液后0、30、60、90、120 min大鼠空腹血糖(FBG)水平。给药6周后, 检测大鼠血清中空腹胰岛素(FINS)、FBG水平并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素敏感指数(ISI);检测大鼠血清中游离脂肪酸(FFA)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)水平和肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)水平。结果:与正常对照组比较, 糖耐量实验中, 模型组大鼠0~120 min的FBG水平均升高;给药6周后, 模型组大鼠血清中FINS、LDL-C水平和ISI以及肝组织中SOD、GSH-Px水平均降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较, 除泽泻多糖低剂量组大鼠HOMA-IR和血清中LDL-C、HDL-C水平改善不显著外($P > 0.05$), 其余各给药组大鼠各指标均显著改善($P < 0.05$)。结论:泽泻多糖可能通过抗氧化作用来改善T2DM大鼠胰岛素抵抗及脂代谢紊乱。

关键词 泽泻多糖; 2型糖尿病; 胰岛素抵抗; 脂代谢; 抗氧化; 大鼠

Improvement Effects of *Alisma orientalis* Polysaccharide on Insulin Resistance and Lipid Metabolism Disorder in Type 2 Diabetes Mellitus Rats and Its Mechanism Study

ZHANG Mingli, CHEN Jiquan, ZHOU Xinqiang (Dept of TCM, Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of *Alisma orientalis* polysaccharides on the insulin resistance and lipid metabolism disorder in type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats and its possible mechanism. METHODS: T2DM rat model was induced by high fat diet combined with intraperitoneal injection of streptozotocin (30 mg/kg). 50 model rats were randomly divided into model group (normal saline), glibenclamide group (positive control, 25 mg/kg) and *A. orientalis* polysaccharide high-dose, medium-dose and low-dose groups (400, 200, 100 mg/kg), with 10 rats in each group. Other 10 normal rats were included in normal control group (normal saline). All groups were given drugs ig, once a day, for consecutive 6 weeks. After 5 weeks of administration, the glucose tolerance test was conducted. Fasting blood glucose (FBG) levels were measured in rats 0, 30, 60, 90, 120 min after intraperitoneal injection of 2 g/kg Glucose solution, respectively. After 6 weeks of administration, serum levels of FINS and FBG were measured, and HOMA-IR and insulin sensitivity index (ISI) were calculated; serum levels of FFA, LDL-C, HDL-C, TG and TC were detected, and the levels of SOD, GSH-Px and MDA in liver tissue were detected. RESULTS: Compared with normal control group, FBG levels of rats in model group at 0-120 min were increased significantly in glucose tolerance test. After 6 weeks of administration, the serum levels of FINS, LDL-C and ISI, and the levels of SOD and GSH-Px in the liver tissue of the model group were decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with model group, each index of other administration group were improved significantly ($P < 0.05$), except that HOMA-IR, the serum levels of LDL-C and HDL-C were not significantly improved in *A. orientalis* polysaccharide low-dose group ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: *A. orientalis* polysaccharide can improve insulin resistance and lipid metabolism disorder in T2DM rats through antioxidant effect.

KEYWORDS *Alisma orientalis* polysaccharides; Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance; Lipid metabolism; Antioxidant; Rat

泽泻为传统中药材,为泽泻科植物泽泻[*Alisma orientalis* (Sam.) Juzep.]的干燥块茎,性寒,味甘、淡,归膀胱、肾经,具有化浊降脂、泄热、利水渗湿等功效,临床上主要用于治疗热淋涩痛、痰饮眩晕、泄泻尿少、水肿胀满、小便不利等症^[1]。现代药学研究表明,泽泻的主要活性成分为多糖、三萜、倍半萜、二萜、挥发油、生物碱、黄酮等,具有抗脂肪肝、降血脂、降血压、利尿、抗动脉粥样硬化等药理作用^[2]。另有研究发现,泽泻单味中药可以

^Δ 基金项目:河南省高等职业院校创新发展行动计划项目(No. XM-02)

* 副教授,硕士。研究方向:中医基础理论及中医内科学的教学、临床与研究。电话:0377-63526126。E-mail:3201261298@qq.com

降低糖尿病大鼠血糖及改善糖耐量异常,泽泻水提醇沉物也可以通过促进胰岛素释放发挥降血糖作用^[3-4]。鉴于传统中医药多以水煎剂服用,而多糖为主要的水溶性成分之一^[5];同时由于胰岛素抵抗及脂代谢紊乱在糖尿病进程中的关键作用^[6],本研究将以泽泻多糖(AOP)为研究对象,着重探讨其对2型糖尿病(T2DM)大鼠胰岛素抵抗及脂代谢紊乱的影响及可能机制,为将来深度开发以AOP为主要成分的抗糖尿病药奠定实验基础。

1 材料

1.1 仪器

Microfuge 20R型高速冷冻离心机(美国Beckman公司);卓越型血糖仪(瑞士罗氏公司);7150型全自动生化分析仪(日本日立公司);GC-1200 γ 型放免计数仪(合肥中佳光电仪器公司);HBS-1096A型酶标仪(南京德铁实验设备有限公司)。

1.2 药品与试剂

AOP参考文献[7]中方法由本实验室自制,经测定其含量为83.42%;格列本脲片(山西云鹏制药有限公司,批号:20141104,规格:每片2.5 mg);链脲佐菌素(STZ)(美国Sigma公司,批号:110610);空腹胰岛素(FINS)、游离脂肪酸(FFA)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及丙二醛(MDA)检测试剂盒均购于南京建成生物公司;其余试剂均为国产分析纯。

1.3 动物

健康SPF级SD大鼠90只,♂,8周龄,购于河南大学实验动物中心,动物生产合格证号:SCXK(豫)2015-0004。

2 方法

2.1 造模、分组与给药

将SD大鼠随机分为两组,一组为正常对照组,10只,喂食常规饲料;另一组为高脂饮食组,80只,喂食高脂饲料(66.5%常规饲料+20%蔗糖+10%猪油+2.5%胆固醇+1%胆酸盐)。饲养8周后,高脂饮食组大鼠腹腔注射30 mg/kg的STZ,72 h后尾静脉取血,当空腹血糖(FBG) ≥ 16.7 mmol/L时视为建模成功。在58只建模成功的大鼠中选出50只,随机分为模型组、格列本脲组(阳性对照)和AOP高、中、低剂量组,每组10只。参照文献[8]中给药剂量并结合预实验结果,AOP高、中、低剂量组大鼠灌胃400、200、100 mg/kg的AOP,格列本脲组大鼠灌胃25 mg/kg的格列本脲,模型组和正常对照组大鼠均给予等体积的生理盐水,每天给药1次,连续给药6周。给药期间,除正常对照组外的其余大鼠均喂食高脂饲料。观察各组大鼠的一般状况。

2.2 糖耐量实验

在给药5周后,各组大鼠均禁食12 h,腹腔注射2 g/kg的葡萄糖溶液,分别在注射第0、30、60、90、120 min时尾静脉取血,离心分离血清,采用葡萄糖氧化酶法测定血糖水平,考察AOP对T2DM大鼠糖耐量的影响。

2.3 胰岛素抵抗相关指标检测

在给药6周后,所有大鼠禁食12 h,10%水合氯醛麻醉。采用心脏穿刺法采血,离心后分离血清,分装于1.5 mL离心管中,-80℃低温冰箱储存,备用。采用放射免疫法及葡萄糖氧化酶法分别测定FINS、FBG水平(具体操作按照相应试剂盒说明书进行),并按下列公示计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(ISI): $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$, $ISI = \ln(FBG \times FINS)^{-1}$ 。

2.4 FFA、LDL-C、HDL-C、TG、TC水平检测

取“2.3”中分离的血清,采用改良比色法测定血清FFA水平,采用酶联免疫吸附法测定血清LDL-C、HDL-C、TG和TC水平,具体操作按照试剂盒说明书进行。

2.5 SOD、GSH-Px、MDA水平检测

采血结束后,处死大鼠,分离肝组织,并用预冷的生理盐水反复冲洗表面残留血迹,滤纸吸干,称肝质量。取适量肝组织,按1:10的比例加入预冷的生理盐水,制备肝组织匀浆液,在4℃条件下以3,000 \times g离心10 min后取上清。按照试剂盒说明书方法操作,检测各组大鼠肝组织中SOD、GSH-Px、MDA水平。

2.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计学软件对所得数据进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行多组间数据比较,两两比较采用Bonferroni法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠一般状态

在实验过程中,正常对照组大鼠毛色光滑,进食量及大小便正常,状态良好,体质量增加明显;腹腔注射STZ 1周后,模型组大鼠开始出现脱毛且毛色变枯黄,进食量、饮水量及尿量均显著增加,反应迟钝,体形消瘦;格列本脲组和AOP高剂量组大鼠从给药第3周开始,AOP中、低剂量组大鼠从给药第4周开始,同模型组比较,大鼠状态明显改善,且体质量水平有一定程度的升高。

3.2 大鼠葡萄糖耐量

模型组大鼠FBG水平下降缓慢,在120 min内一直维持在较高水平。在各时间点,模型组大鼠FBG水平明显高于正常对照组($P < 0.05$);格列本脲组和AOP高、中、低剂量组大鼠在0、30、60、90、120 min 5个时间点的FBG水平均明显低于模型组($P < 0.05$),结果见表1。

表1 各组大鼠糖耐量实验测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Results of glucose tolerance test of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=10$)

分组	剂量, mg/kg	FBG, mmol/L				
		0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
正常对照组		5.23 ± 1.53	14.89 ± 2.08	9.98 ± 2.09	8.78 ± 2.74	7.23 ± 1.39
模型组		17.76 ± 3.01*	28.45 ± 5.40*	35.85 ± 5.81*	30.37 ± 5.31*	26.46 ± 4.64*
格列苯脲组	25	9.32 ± 1.93*	17.66 ± 3.79*	15.99 ± 2.37*	13.08 ± 2.67*	11.60 ± 1.65*
AOP高剂量组	400	11.49 ± 2.36*	20.24 ± 3.77*	18.67 ± 3.05*	16.96 ± 3.42*	13.95 ± 2.54*
AOP中剂量组	200	13.51 ± 2.42*	24.47 ± 4.86*	21.61 ± 3.10*	19.02 ± 3.57*	15.83 ± 3.81*
AOP低剂量组	100	14.89 ± 3.65*	25.71 ± 4.22*	22.19 ± 4.23*	20.36 ± 4.19*	17.92 ± 3.13*

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$; vs. model group, # $P < 0.05$

3.3 大鼠血清FBG, FINS水平和HOMA-IR、ISI

与正常对照组比较,模型组大鼠FBG水平、HOMA-IR显著升高,FINS水平、ISI显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,各给药组大鼠FBG水平、HOMA-IR指数均显著降低($P < 0.05$),FINS水平显著升高($P < 0.05$);格列本脲组和AOP高、中剂量组大鼠ISI显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),结果见表2。

表2 各组大鼠血清FBG, FINS水平及HOMA-IR、ISI测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 2 Serum levels of FBG and FINS, HOMA-IR and ISI of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=10$)

分组	剂量, mg/kg	FBG, mmol/L	FINS, mU/L	HOMA-IR	ISI
正常对照组		5.41 ± 1.21	20.53 ± 3.63	4.94 ± 0.46	-4.71 ± 0.62
模型组		21.91 ± 4.89*	10.60 ± 1.22*	10.32 ± 1.37*	-5.45 ± 0.86*
格列苯脲组	25	8.11 ± 1.16*	17.31 ± 2.04*	6.23 ± 0.83*	-4.94 ± 0.64*
AOP高剂量组	400	10.86 ± 1.44*	15.08 ± 2.26*	6.76 ± 0.96*	-5.09 ± 0.55*
AOP中剂量组	200	12.58 ± 2.65*	13.24 ± 2.21*	7.40 ± 1.31*	-5.11 ± 0.56*
AOP低剂量组	100	14.01 ± 2.18*	12.25 ± 1.36*	7.95 ± 1.14*	-5.19 ± 0.73*

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$; vs. model group, # $P < 0.05$

3.4 大鼠脂代谢相关指标

与正常对照组比较,模型组大鼠血清HDL-C水平显著降低,FFA、LDL-C、TG和TC水平均显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,各给药组大鼠血清FFA、TG和TC水平均显著降低;格列苯脲组和AOP高、中剂量组大鼠血清LDL-C水平显著降低,HDL-C水平显著升高,差异具有统计学意义,结果见表3。

3.5 大鼠抗氧化指标

与正常对照组比较,模型组大鼠肝组织MDA水平显著增加,而SOD、GSH-Px水平则显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,各给药组大鼠肝组织MDA水平显著降低,SOD、GSH-Px水平显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),结果见表4。

表3 各组大鼠血清中脂代谢相关指标水平的测定结果($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmol/L}$)

Tab 3 Serum levels of lipid metabolism indexes of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmol/L}$)

分组	剂量, mg/kg	FFA	LDL-C	HDL-C	TG	TC
正常对照组		102.16 ± 15.76	0.41 ± 0.04	1.13 ± 0.19	0.58 ± 0.07	1.74 ± 0.41
模型组		215.95 ± 32.95*	0.61 ± 0.08*	0.87 ± 0.11*	0.82 ± 0.10*	2.21 ± 0.55*
格列苯脲组	25	151.11 ± 21.68*	0.52 ± 0.06*	1.09 ± 0.27*	0.55 ± 0.06*	1.85 ± 0.32*
AOP高剂量组	400	162.83 ± 22.32*	0.50 ± 0.07*	1.03 ± 0.35*	0.57 ± 0.08*	1.92 ± 0.29*
AOP中剂量组	200	166.41 ± 25.44*	0.56 ± 0.06*	0.97 ± 0.18*	0.63 ± 0.09*	2.05 ± 0.44*
AOP低剂量组	100	181.50 ± 24.78*	0.58 ± 0.08	0.90 ± 0.22	0.67 ± 0.12*	2.03 ± 0.23*

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$; vs. model group, # $P < 0.05$

表4 各组大鼠肝组织SOD、GSH-Px和MDA水平的测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 4 Levels of SOD, GSH-Px and MDA in liver tissue of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=10$)

分组	剂量, mg/kg	SOD, U/mg prot	GSH-Px, U/mg prot	MDA, nmol/mg prot
正常对照组		210.15 ± 28.25	271.40 ± 34.93	17.18 ± 2.13
模型组		92.17 ± 15.95*	194.36 ± 26.83*	36.20 ± 5.27*
格列苯脲组	25	196.04 ± 30.94*	245.86 ± 31.54*	22.57 ± 3.32*
AOP高剂量组	400	182.70 ± 24.77*	239.25 ± 28.64*	21.71 ± 3.75*
AOP中剂量组	200	167.41 ± 19.73*	223.57 ± 24.79*	23.07 ± 4.42*
AOP低剂量组	100	144.68 ± 17.61*	217.48 ± 26.26*	26.60 ± 3.31*

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$; vs. model group, # $P < 0.05$

4 讨论

胰岛素抵抗是指胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的能力下降,表现为靶器官对一定剂量的胰岛素所产生的生理效应低于正常水平的一种状态,胰岛素抵抗是T2DM发病的主要机制和始动因素^[9]。在T2DM患者中,胰岛素抵抗的发生率超过80%^[10],因此,改善T2DM患者的胰岛素抵抗状态,是治疗T2DM的有效途径。ISHOMA-IR和ISI是评价胰岛素抵抗的两个重要指标,当胰岛素抵抗发生时,ISHOMA-IR升高、ISI降低。本研究发现,AOP可以使T2DM大鼠HOMA-IR降低、ISI升高,提示AOP具有改善T2DM大鼠胰岛素抵抗的作用。血脂代谢紊乱可以对胰岛信号激活产生不利影响,是胰岛素抵抗产生的一个重要原因,而FFA、TG、TC、LDL-C、HDL-C等是评价血脂代谢是否正常的主要指标。FFA可以促进胰岛素受体底物1在丝氨酸位置处发生磷酸化反应,抑制胰岛素信号通路的活化,最终导致葡萄糖转运蛋白4的表达减少,从而引起胰岛素抵抗^[11]。此外,相关研究表明,TG、TC、LDL-C水平的升高及HDL-C水平的降低,除了可以加剧胰岛素抵抗程度外,还可以引起β细胞内脂类过量堆积,使β细胞功能受损,进而加剧胰岛素抵抗程度^[12]。本研究发现,AOP可以降低

T2DM大鼠FFA、TG、TC及LDL-C水平,升高HDL-C水平,提示AOP具有调节T2DM大鼠血脂代谢紊乱的作用。

氧化应激可以促进胰岛素抵抗的发生及进一步加剧血脂代谢紊乱^[13]。研究表明,氧自由基可作用于转录因子的激活、细胞内钙离子稳态、蛋白质磷酸化及其级联的信号转导等多个过程,调控信号通路,引起胰岛素抵抗;反过来,胰岛素抵抗又可以加重氧化应激水平^[14]。氧化应激与脂代谢之间存在交互作用,脂代谢水平增加可以导致耗氧量升高,使活性氧簇(ROS)大量产生;过量的ROS又会引起脂肪、蛋白质等大分子变性,从而造成肝、胰腺等组织受损,反过来影响脂代谢,发生脂代谢紊乱^[15]。SOD、GSH-Px及MDA是反映机体氧化应激水平的主要指标,SOD、GSH-Px为体内抗氧化防御系统的重要组成部分,而MDA水平的高低直接反映了机体氧化应激水平的严重程度^[16]。本研究发现,AOP可以升高SOD、GSH-Px水平,降低MDA水平,这提示AOP具有抗氧化作用,这可能是其改善T2DM大鼠胰岛素抵抗及脂代谢紊乱的作用机制。

综上所述,AOP具有改善T2DM大鼠胰岛素抵抗及脂代谢紊乱作用,该作用可能与AOP具有抗氧化作用有关,而具体的作用机制还有待深入研究。

参考文献

[1] 田婷,陈华,冯亚龙,等.泽泻药理与毒理作用的研究进展[J].中药材,2014,37(11):2103-2108.

[2] 汪春飞,成旭东,顾俊菲,等.泽泻化学物质基础及其毒性研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(5):840-846.

[3] 丁琛一,谭擎英,施宁川.泽泻与格列齐特对原发性糖尿病大鼠治疗作用的评价[J].中国医学科学院学报,2015,37(4):451-455.

[4] 杨新波,黄正明,曹文斌,等.泽泻提取物对正常及四氧嘧啶小鼠糖尿病模型的影响[J].中国实验方剂学杂志,2002,8(3):24-26.

[5] 柳冬月,顾施健,吴娟,等.泽泻汤对高血脂症小鼠降血脂作用有效部位的实验[J].中国药师,2010,13(6):763-766.

[6] 王葱,杨刚毅,李伶,等.高脂诱导的胰岛素抵抗对apoE-/-小鼠甘油三酯代谢相关基因的影响[J].中国糖尿病杂志,2012,20(3):219-222.

[7] 张雪,湛赛男,陈莹,等.响应面法优化纤维素酶提取泽泻多糖的工艺研究[J].中药材,2016,39(7):1614-1617.

[8] 黄小强,张雪,熊丽樱,等.泽泻多糖对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J].时珍国医国药,2017,28(6):1300-1302.

[9] OZBAYER C, KURT H, KEBAPCI MN, et al. Effects of genetic variations in the genes encoding NOD1 and NOD2 on type 2 diabetes mellitus and insulin resistance [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(1):98-102.

[10] 巩建萍,郭雅卿,连雪,等.维生素K₁对老年2型糖尿病患者骨密度和胰岛素抵抗的影响[J].中国药房,2012,23(8):709-711.

[11] NAKAMURA A, MONMA Y, KAJITANI S, et al. Different postprandial lipid metabolism and insulin resistance between non-diabetic patients with and without coronary artery disease[J]. *J Cardiol*, 2015, 66(5):435-444.

[12] AHRÉN B, FOLEY JE. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5):907-917.

[13] 翟春梅,孟永海,王欣慰,等.刺五加叶纯化物对2型糖尿病大鼠降血糖、降血脂作用的实验研究[J].中国医学创新,2016,13(5):22-26.

[14] TANGVARASITTICHAJ S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(3):456-480.

[15] OTUNOLA GA, AFOLAYAN AJ. Therapeutic effect of aqueous extracts of three dietary spices and their mixture on lipid metabolism and oxidative stress in a rat model of chronic alcohol consumption[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(4):1155-1161.

[16] DEMIR I, KIYMAZ N, GUDU BO, et al. Study of the neuroprotective effect of ginseng on superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels in experimental diffuse head trauma[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155(5):913-922.

(收稿日期:2017-05-22 修回日期:2017-08-17)

(编辑:林静)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅