

◆方药研究◆

## 薏苡仁多糖对氯氮平诱导的糖脂代谢紊乱模型大鼠的影响

刘伟杰<sup>1</sup>, 陈永新<sup>1</sup>, 李佳桓<sup>2</sup>, 张瑞岭<sup>1</sup>

1. 新乡医学院第二附属医院, 河南 新乡 453002; 2. 河南大学药学院, 河南 开封 475004

**[摘要]** 目的: 探讨薏苡仁多糖对氯氮平诱导的糖脂代谢紊乱模型大鼠的影响。方法: SPF级SD大鼠50只, 按体质量随机分为5组, 分别是正常对照组、模型组、二甲双胍组、薏苡仁多糖高、低剂量组, 每组10只。通过氯氮平制备大鼠糖脂代谢紊乱模型。正常对照组、模型组灌胃生理盐水; 二甲双胍组灌胃二甲双胍0.2 g/kg, 每天2次; 薏苡仁多糖高、低剂量组分别灌胃薏苡仁多糖0.2 g/kg、0.1 g/kg, 每天2次。检测大鼠体质量、空腹血糖、餐后2 h血糖及血清中瘦素及脂联素含量。结果: 与正常对照组比较, 模型组大鼠在第14天至56天体质量、空腹血糖、餐后2 h血糖、血清中瘦素水平显著升高, 血清中脂联素水平明显降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组比较, 薏苡仁多糖高、低剂量组、二甲双胍组大鼠在第42天至56天体质量、空腹血糖、餐后2 h血糖、血清中瘦素水平显著降低, 血清中脂联素水平明显升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论: 薏苡仁多糖对氯氮平诱导的大鼠糖脂代谢紊乱模型有较好的防治作用, 其机制可能与调节血糖、瘦素及脂联素水平有关。

**[关键词]** 糖脂代谢紊乱; 薏苡仁多糖; 空腹血糖; 餐后2 h血糖; 瘦素; 脂联素; 动物实验; 大鼠

**[中图分类号]** R58 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 08-0001-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2018.08.001

## Coix Seed Polysaccharide Has Effect on Model Rats with Glucose and Lipid Metabolism Disorder Induced by Clozapine

LIU Weijie, CHEN Yongxin, LI Jiahuan, ZHANG Ruiling

**Abstract:** **Objective:** To discuss the effect of coix seed polysaccharide on model rats with glucose and lipid metabolism disorder induced by clozapine. **Methods:** Divided 50 SD rats of SPF grade into five groups randomly according to the body mass, namely the normal control group, the model group, the metformin group and the coix seed polysaccharide group of high-dose and low-dose, 10 rats in each group. Model rats with glucose and lipid metabolism disorder were induced by clozapine. The normal control group and the model group were given saline solution by gavage; the metformin group was given 0.2 g/kg of metformin twice a day by gavage; the coix seed polysaccharide group of high-dose and low-dose were respectively given 0.2 g/kg and 0.1 g/kg of coix seed polysaccharide twice a day by gavage. Detected the body mass, the levels of fasting plasma glucose and postprandial 2 h plasma glucose, and the content of leptin and adiponectin in serum of rats. **Results:** Compared with those in the normal control group, the body mass and the levels of fasting plasma glucose, postprandial 2 h plasma glucose and leptin in serum of rats in the model group from the 14<sup>th</sup> day to the 56<sup>th</sup> day were obviously increased, while the level of adiponectin in serum was obviously decreased, differences being significant ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with those in the model group, the body mass and the levels of fasting plasma glucose, postprandial 2 h plasma glucose and leptin in serum of rats in the coix seed polysaccharide group of high-dose and low-dose and the metformin group from the 42<sup>th</sup> day to the 56<sup>th</sup> day were obviously decreased, while the levels of adiponectin in serum were obviously decreased, differences being significant ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Coix seed polysaccharide has good prevention and treatment for model rats with glucose and lipid metabolism disorder induced by clozapine. Its mechanism

**[收稿日期]** 2018-01-16

**[基金项目]** 河南省高校科技创新团队支持计划项目 (17IRTSTHN023); 河南省卫生计生科技创新型人才“51282”工程

**[作者简介]** 刘伟杰 (1986-), 男, 初级中药师, 主要从事中药药理学研究。

**[通信作者]** 张瑞岭, E-mail: zhangruilingxx@163.com。

probably is related to the regulation of the levels of glucose, leptin and adiponectin.

**Keywords:** Glucose and lipid metabolism disorder; Coix seed polysaccharide; Fasting plasma glucose; Postprandial 2 h plasma glucose; Leptin; Adiponectin; Animal experiment; Rats

精神病是一种严重影响人类生命质量和身心健康的重要疾病, 精神病患者大多需长期甚至终生服药<sup>[1]</sup>。氯氮平是目前临床应用最广的非典型抗精神病药物之一, 对急性慢性精神分裂症均有良好的疗效<sup>[2]</sup>。因氯氮平价格低疗效好, 受到广大患者的青睐, 但是长期服用氯氮平可产生多种不良反应尤以糖脂代谢紊乱最为突出<sup>[3]</sup>, 易引起患者体质量增加, 增加患糖尿病、高血压及代谢紊乱等疾病的风险, 导致患者服药的依从性降低, 治疗中断, 复发的风险增大, 是严重困扰精神科医师的一大难题。因此, 及时处理氯氮平所致糖脂代谢紊乱具有十分重要的意义。

中医药治疗疾病具有多靶点、多途径的优势, 广泛应用于治疗药源性所致糖脂代谢紊乱<sup>[4]</sup>。薏苡仁, 又名苡仁, 系禾本科植物薏苡 *Coix lacryma-jobi* L.var.*mayuen*(Roman.)Stapf 的干燥成熟种仁, 其性凉, 味甘淡, 具健脾渗湿、除痹止泻、清热排毒之功效<sup>[5]</sup>。其主要活性成分包括酯类、不饱和脂肪酸类、糖类及内酰胺类等<sup>[6]</sup>。现代药理学研究表明, 薏苡仁及其化学活性成分具有抗肿瘤、提高免疫力、降血糖、降血脂及抗代谢综合征等作用<sup>[7]</sup>。但目前对于薏苡仁多糖治疗糖脂代谢紊乱的机制尚不明确。本实验通过建立糖脂代谢紊乱模型, 观察薏苡仁多糖对氯氮平所诱导的大鼠体质量增加、糖脂代谢紊乱的防治作用, 为开发其临床用途提供实验依据。

## 1 材料与方 法

**1.1 实验动物** SPF级SD大鼠50只, 雌雄各半, 体质量180~220 g, 由河南省实验动物中心提供, 实验动物使用许可证号: SCXK(豫)2012A042, 动物饲养在新乡医学院第二附属医院清洁级实验室, 温度24~26℃, 湿度40%~70%, 灭菌普通饲料饲养。

**1.2 试验药物** 薏苡仁, 购于河南千方药业有限公司, 经新乡医学院第二附属医院主管中药师陈永新鉴定为禾本科植物薏苡 *Coix lacryma-jobi* L.var.*mayuen*(Roman.)Stapf 的干燥成熟种仁。薏苡仁多糖的制备参考文献方法<sup>[8]</sup>。薏苡仁→筛选→粉碎→脱脂→热水提取→离心→上清液→浓缩→醇沉→干燥→薏苡仁粗多糖→脱脂→Sevag法脱蛋白→双氧水脱色→透析→DEAE-52柱层析→SephadexG-75凝胶柱层析→精制薏苡仁多糖, 提取率为5.33%, 实验前配制成浓度为0.01 g/mL的水溶液, 4℃保存备用。氯氮平(规格: 25 mg×100, 批号: 160402, 宁波大红鹰药业股份有限公司); 二甲双胍肠溶片(规格: 0.25 g×60, 批号: 20160321, 贵州天安药业股份有限公司)。

**1.3 试剂与仪器** 瘦素酶联免疫分析ELISA试剂盒和脂联素

酶联免疫分析ELISA试剂盒(上海晶天生物科技有限公司), 其余试剂均为分析纯。B-260恒温水浴锅, RE52CS-1旋转蒸发器(上海亚龙生化仪器厂); UV-2000型紫外-可见分光光度计(上海尤尼柯仪器有限公司); ELX-800UV型酶标仪(美国Bio-Tek公司); GT10-1型离心机(北京时代北利离心机有限公司); 强生稳步型One Touch Surestep血糖仪及配套的稳步试纸(美国强生)。

**1.4 复制模型、分组及干预** SPF级SD大鼠50只, 按体质量随机分为5组, 分别是正常对照组、模型组、二甲双胍组、薏苡仁多糖高、低剂量组, 每组10只, 其中二甲双胍组为阳性药物对照组。参照文献复制模型<sup>[9]</sup>: 正常对照组除外, 其他各组灌胃氯氮平(1~4天每次2.5 mg/kg, 每天2次, 第5天起调整剂量为每次12.5 mg/kg, 每天2次); 正常对照组给予生理盐水, 连续14天。第15天开始, 除正常对照组外, 其他各组继续灌胃氯氮平(12.5 mg/kg, 每天2次), 同时治疗组在灌胃氯氮平之后给予相应剂量的药物干预, 即二甲双胍组灌胃二甲双胍(0.2 g/kg, 每天2次), 薏苡仁多糖高、低剂量组灌胃薏苡仁多糖(0.2 g/kg, 0.1 g/kg, 每天2次), 正常对照组、模型组给予生理盐水, 实验从复制模型开始共56天, 实验期间自由饮食。

## 1.5 指标检测

**1.5.1 一般情况** 观察大鼠的日常活动、行为、饮水饮食及排泄物情况。

**1.5.2 体质量监测** 测定第1、14、42及56天各组大鼠的体质量, 比较各时间点各组之间体质量的差异。

**1.5.3 血糖监测** 测定第1、14、42及56天空腹血糖及餐后2 h血糖。采用微量测血糖法测定空腹血糖及餐后2 h血糖。

**1.5.4 血清生化指标检测** 测定第1、14、42及56天各组实验动物血清中瘦素及脂联素的水平(按ELISA试剂盒说明书进行操作)。禁食12 h后, 用10%水合氯醛腹腔注射全身麻醉, 股动脉采血10 mL, 室温放置0.5 h后, 3 000 r/min, 离心10 min, 分离上清液于-20℃冰箱冷冻储存备用。

**1.6 统计学方法** 采用SPSS17.0软件统计数据, 计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 计量资料和计数资料分别采用t检验和 $\chi^2$ 检验比较组间差异。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠一般情况** 实验1周后发现随着氯氮平剂量的增加, 各造模组大鼠出现不同程度的活动减少, 食欲增加, 嗜睡, 排泄物正常。给药干预后, 二甲双胍组大鼠活动增加, 饮食饮水正常, 粪便异常, 出现了腹泻情况。薏苡仁多糖高、低剂量组大鼠活泼爱动, 反应灵敏, 饮食饮水及排泄物均正常。

2.2 各组大鼠各时间点体质量比较 见表1。与正常对照组比较,模型组大鼠在第14天至56天体质量显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),提示复制模型成功。与模型组比较,薏苡仁多糖高、低剂量组、二甲双胍组大鼠在第42天至56天体质量显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),同等剂量下薏苡仁多糖高剂量组效果优于二甲双胍组。

表1 各组大鼠各时间点体质量比较( $\bar{x} \pm s$ ) g

组别	n	不同时间点大鼠体质量			
		第1天	第14天	第42天	第56天
正常对照组	10	192.1±8.1	219.0±9.9	270.4±23.2	393.1±29.6
模型组	10	191.4±3.9	269.2±10.3 <sup>①</sup>	410.3±13.4 <sup>②</sup>	524.4±18.3 <sup>③</sup>
薏苡仁多糖高剂量组	10	191.1±6.7	268.5±9.4	305.8±14.5 <sup>④</sup>	400.9±16.1 <sup>④</sup>
薏苡仁多糖低剂量组	10	190.2±5.1	269.3±8.9	330.7±13.1 <sup>③</sup>	435.9±17.2 <sup>③</sup>
二甲双胍组	10	191.1±3.8	266.2±8.6	293.4±17.1 <sup>④</sup>	410.4±17.5 <sup>④</sup>

与正常对照组比较,① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ ;与模型组比较,③ $P < 0.05$ , ④ $P < 0.01$

2.3 各组大鼠各时间点空腹血糖水平比较 见表2。与正常对照组比较,模型组大鼠空腹血糖在第14天至56天显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组比较,薏苡仁多糖高、低剂量组、二甲双胍组大鼠空腹血糖水平在第42天至56天明显降低( $P < 0.05$ )。

表2 各组大鼠各时间点空腹血糖水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) mmol/L

组别	n	不同时间点大鼠空腹血糖			
		第1天	第14天	第42天	第56天
正常对照组	10	4.62±0.12	4.64±0.31	4.60±0.33	4.59±0.18
模型组	10	4.64±0.22	5.01±0.41 <sup>①</sup>	5.90±0.15 <sup>①</sup>	7.50±0.34 <sup>②</sup>
薏苡仁多糖高剂量组	10	4.63±0.17	5.07±0.16	4.70±0.42 <sup>③</sup>	4.66±0.14 <sup>③</sup>
薏苡仁多糖低剂量组	10	4.64±0.21	5.11±0.43	4.71±0.30 <sup>③</sup>	4.71±0.11 <sup>③</sup>
二甲双胍组	10	4.65±0.18	5.06±0.35	4.70±0.21 <sup>③</sup>	4.70±0.41 <sup>③</sup>

与正常对照组比较,① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ ;与模型组比较,③ $P < 0.05$

2.4 各组大鼠各时间点餐后2h血糖水平比较 见表3。与正常对照组比较,模型组大鼠在14天至56天餐后2h血糖显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组比较,薏苡仁多糖高、低剂量组、二甲双胍组大鼠在第42天至56天餐后2h血糖显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

2.5 各组大鼠各时间点血清中瘦素水平比较 见表4。与正常对照组比较,模型组大鼠在第14天至56天血清中瘦素水平明显升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组比较,薏苡仁多糖高、低剂量组、二甲双胍组大鼠在第42天至56天血清中瘦素水平显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

2.6 各组大鼠各时间点血清中脂联素水平比较 见表5。与正常对照组比较,模型组大鼠在第14天至56天血清中脂联素

水平明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组比较,薏苡仁多糖高、低剂量组、二甲双胍组大鼠在第42天至56天血清中脂联素水平明显升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表3 各组大鼠各时间点餐后2h血糖水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) mmol/L

组别	n	不同时间点大鼠餐后2h血糖			
		第1天	第14天	第42天	第56天
正常对照组	10	6.11±0.11	6.08±0.21	6.11±0.13	6.10±0.13
模型组	10	6.05±0.14	6.90±0.10 <sup>①</sup>	7.72±0.36 <sup>①</sup>	9.33±0.41 <sup>②</sup>
薏苡仁多糖高剂量组	10	6.13±0.20	6.87±0.14	6.31±0.15 <sup>④</sup>	6.21±0.12 <sup>④</sup>
薏苡仁多糖低剂量组	10	6.10±0.13	6.91±0.16	6.44±0.31 <sup>③</sup>	6.50±0.14 <sup>④</sup>
二甲双胍组	10	6.08±0.10	6.89±0.20	6.30±0.16 <sup>④</sup>	6.24±0.11 <sup>④</sup>

与正常对照组比较,① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ ;与模型组比较,③ $P < 0.05$ , ④ $P < 0.01$

表4 各组大鼠各时间点血清中瘦素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  $\mu\text{g/L}$

组别	n	不同时间点大鼠血清中瘦素水平			
		第1天	第14天	第42天	第56天
正常对照组	10	1.50±0.09	1.49±0.11	1.48±0.14	1.45±0.09
模型组	10	1.48±0.10	1.80±0.13 <sup>①</sup>	1.98±0.13 <sup>②</sup>	2.29±0.11 <sup>②</sup>
薏苡仁多糖高剂量组	10	1.51±0.08	1.81±0.09	1.59±0.17 <sup>③</sup>	1.53±0.15 <sup>④</sup>
薏苡仁多糖低剂量组	10	1.50±0.11	1.78±0.14	1.61±0.11 <sup>③</sup>	1.63±0.12 <sup>③</sup>
二甲双胍组	10	1.49±0.14	1.79±0.10	1.81±0.12 <sup>③</sup>	1.85±0.10 <sup>③</sup>

与正常对照组比较,① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ ;与模型组比较,③ $P < 0.05$ , ④ $P < 0.01$

表5 各组大鼠各时间点血清中脂联素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  $\mu\text{g/L}$

组别	n	不同时间点大鼠血清中脂联素水平			
		第1天	第14天	第42天	第56天
正常对照组	10	25.20±1.12	25.15±1.10	25.08±0.96	25.10±1.13
模型组	10	25.11±0.96	20.01±1.00 <sup>①</sup>	19.32±0.65 <sup>①</sup>	16.69±0.86 <sup>②</sup>
薏苡仁多糖高剂量组	10	25.24±1.34	23.59±1.31	24.30±1.11 <sup>③</sup>	26.46±1.20 <sup>④</sup>
薏苡仁多糖低剂量组	10	25.19±0.78	23.46±1.14	24.13±0.34 <sup>③</sup>	25.31±1.11 <sup>④</sup>
二甲双胍组	10	25.34±1.11	21.50±2.01	20.80±0.12 <sup>③</sup>	17.14±1.03 <sup>③</sup>

与正常对照组比较,① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ ;与模型组比较,③ $P < 0.05$ , ④ $P < 0.01$

### 3 讨论

氯氮平是临床常用的抗精神病药物,其最常见的不良反应便是代谢综合征,包括体质量增加及糖脂代谢紊乱。戚惠娟等<sup>[10]</sup>研究发现精神病药物致体质量增加的发生率的高低排序依次为:氯氮平>奥氮平>喹硫平>利培酮>齐哌西酮。所以本实验选择氯氮平作为诱导药物,提高了糖脂代谢紊乱模型成功率。氯氮平导致体质量增加和糖脂代谢紊乱原因可能包含抗精神病药物引起食欲增强而致能量摄入过多,或者镇静药物作用使得运动量相对不足,致使能量过剩,在体内以脂肪形式储存,形成肥胖,其引起血糖升高或糖耐量异常的原因也可能与



胰岛素敏感性下降有关<sup>[1]</sup>。本研究发现,正常大鼠通过氯氮平诱导 14 天后,体质量明显增加,饮食饮水增加,说明氯氮平可诱导肥胖,随着诱导时间的增加,模型组大鼠空腹血糖和餐后 2 h 血糖出现了不同程度提高,说明氯氮平也可以升高血糖,提示在使用氯氮平期间应对其进行早期干预,对其不良反应进行预防。

瘦素是一种主要由脂肪细胞分泌的激素,在维持体重的平衡中起着重要作用<sup>[2]</sup>。同时,瘦素具有广泛的生物学效应,脂肪组织分泌的循环激素,通过与下丘脑瘦素受体(OB-R)结合而抑制食欲、增加能量消耗,以调节机体的能量平衡<sup>[3]</sup>。因此测定血清中瘦素的含量有助于观察机体能否维持体重及能量平衡。本研究发现,薏苡仁多糖组大鼠活泼爱动,反应灵敏,饮食饮水趋于正常对照组,同时薏苡仁多糖能呈剂量相关性地降低血清中瘦素的含量,是薏苡仁多糖维持体质量、能量平衡和调节糖脂代谢紊乱的机制之一。

脂联素是目前发现脂肪组织分泌最多且具有保护性的脂肪细胞激素,主要生理作用是促进脂肪酸氧化和促进组织葡萄糖利用,它具有减轻体质量、调节糖脂代谢、增强胰岛素、抑制肝糖生成、抗炎和保护血管等作用<sup>[4-5]</sup>。本研究中,薏苡仁多糖给药剂量与血清中脂联素含量的提高呈正相关性,是薏苡仁多糖维持体质量、能量平衡和调节糖脂代谢紊乱的另一机制。

本实验研究结果表明:薏苡仁多糖高低剂量对氯氮平诱导的大鼠糖脂代谢紊乱模型能明显地改善体征、减轻体质量、降低空腹血糖、餐后 2 h 血糖及瘦素水平,提高脂联素水平。此外,本实验发现,薏苡仁多糖治疗氯氮平诱导的大鼠糖脂代谢紊乱效果优于二甲双胍,同时二甲双胍虽能治疗糖脂代谢紊乱,但是治疗过程中该组出现了不同程度的不良反应——腹泻,而薏苡仁多糖组并未出现且疗效优于二甲双胍组,提示薏苡仁的不良反应较二甲双胍少。本实验为薏苡仁多糖防治糖脂代谢紊乱提供了实验依据。

#### [参考文献]

- [1] 汪冬泉. 生命伦理视角下精神病患者回归社会研究[J]. 昆明理工大学学报: 社会科学版, 2014, 14(6): 12-16.
- [2] 王真真, 张有志, 李云峰. 抗精神分裂症药物的研究进展[J]. 军事医学, 2013, 37(8): 628-631.
- [3] 姜雨微, 姜文海, 马连华, 等. 非典型抗精神病药物导致血脂异常的机制及干预[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(6): 474-477.
- [4] 史秀明, 徐国良, 黎宇, 等. 中药治疗糖尿病的研究进展[J]. 江西中医药, 2015, 46(5): 64-69.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁抗代谢综合征的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 178-183.
- [6] 金黎明, 刘垠孜, 赵晓蕾, 等. 薏苡仁有效成分研究进展[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(10): 5734-5750.
- [7] 吴岩, 原永芳. 薏苡仁的化学成分和药理活性研究进展[J]. 华西药学杂志, 2010, 25(1): 111-113.
- [8] 肖小年, 曾海龙, 易醒, 等. 薏苡仁多糖的提取及分离纯化[J]. 食品科学, 2010, 31(22): 1-5.
- [9] 董介正, 沈鉴清, 邱龄山, 等. 决明子水提物对氯氮平所致大鼠体质量增加及糖脂代谢紊乱的防治作用研究[J]. 中药材, 2014, 37(11): 2066-2069.
- [10] 戚惠娟, 李明芳, 曹新妹. 非典型抗精神病药物所致体重增加的研究进展[J]. 上海护理, 2012, 12(5): 78-81.
- [11] Wulffel MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. J Intern Med, 2004, 256(1): 1-14.
- [12] 姚明荣, 胡少华. 奥氮平致糖脂代谢紊乱的病理机制[J]. 国际精神病学杂志, 2012, 39(2): 122-125.
- [13] 于月, 尤佳, 杨柳, 等. 瘦素信号转导通路在能量代谢平衡中的作用机制[J]. 生命科学, 2013, 25(2): 169-175.
- [14] 张长群, 许骥, 张奕和, 等. 原发性高血压患者血清高敏 C 反应蛋白、脂联素、一氧化氮和内皮素 1 水平的变化[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(11): 1078-1080.
- [15] 陈燕铭, 熊肇军, 尹琼丽, 等. 2 型糖尿病患者血清炎症因子和脂联素水平与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(10): 842-846.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)