

# 苞叶雪莲水提物对小鼠生殖细胞辐射防护作用的研究

郭娜, 李文辉, 张国良, 丁祥, 王承红

中图分类号: A818 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2010)04-0394-03

**【摘要】** 目的 初步研究苞叶雪莲水提物对小鼠生殖细胞的辐射防护作用。方法 以辐射损伤小鼠作为研究对象, 分别给予不同剂量的苞叶雪莲水提物灌胃 14 d后接受 4 Gy 的 X射线一次性全身照射, 后继续灌胃, 在照射后第 35 天处死小鼠, 测量小鼠精子畸形率。结果 各给药组+照射组与照射组相比较, 低剂量、中剂量、高剂量小鼠精子畸形率低于照射组。其中, 中剂量组和高剂量组明显低于照射组, 差异有统计学意义,  $P < 0.05$ 。结论 苞叶雪莲水提物中的活性成分对小鼠的生殖细胞有一定程度的防辐射损伤作用。

**【关键词】** 苞叶雪莲; 防辐射损伤; 精子畸形; 辐射防护

Investigation of Radiation Protective Effects of Aqueous Extract of *Saussurea latifolia* DC. Edgew on Sperm of Mice GUO Na LI Wenhui ZHANG Guoliang et al. Radiation Oncology Center, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118, China

**【Abstract】** Objective To preliminarily explore the radioprotective effects of the aqueous extract of *Saussurea latifolia* DC. Edgew on the sperm of mice from radiation injury. Methods Before irradiated with 4 Gy of X-ray, administered the mice were different doses of aqueous extract of *Saussurea latifolia* DC. Edgew for 14 days. Drugs were respectively given directly to stomach at different dose for low, middle and high dose groups. 35 days after irradiation, mice were sacrificed and measured the sperm deformity rate. Results Each treatment group with irradiation group compared with the irradiated group. Sperm deformity rate of the low dose, middle dose and high dose mice was lower than that of the model group, among which in the dose group and high dose group it was significantly lower than that of the exposure group. There was significant difference  $P < 0.05$ . Conclusion The natural herb *Saussurea latifolia* DC. Edgew active ingredient have some degree of radioprotective effects on the germ cells in mice.

**【Key words】** *Saussurea latifolia* DC. Edgew; Radiation Damage; Sperm Deformity; Radiation Protection

苞叶雪莲 (*Saussurea latifolia* DC. Edgew) 为菊科植物凤毛菊属 (*Saussurea* DC.) 藏译音“煞杜果古”。一般生长在海拔 3 500 m 以上的高山流水滩上, 主要分布于原苏联、蒙古及我国的新疆、青海、甘肃一带, 是一种典型的高山植物和具有重要药用价值的名贵中药材。其药性苦寒, 具有消炎镇痛、清热解毒、舒经活络补血益气、养阴升白等作用<sup>[1]</sup>。刘春兰<sup>[2]</sup>等研究发现本实验所用的西藏苞叶雪莲含有黄酮类、糖类、萜类及其衍生物、甾体、木脂素等多种化学成分, 其中多糖具有抗疲劳、抗缺氧及清除自由基等作用, 而总生物碱有抗肿瘤和促进细胞免疫的作用。本文通过辐射损伤小鼠生殖细胞初步探讨苞叶雪莲提取物的防辐射损伤药理作用。

## 1 材料与方法

1.1 材料 实验动物健康 SPF 级、6~8 周龄、体重 (20±2) g 昆明种雄性小鼠 50 只, 饲养温度 22~27℃, 12 h 光照, 12 h 黑暗。由昆明医学院实验动物中心提供。

1.2 实验药物及仪器 苞叶雪莲 (产地西藏) 由云南省中医中药研究所提供, 在云南大学天然药物教研室制成含生药浓度为 0.3 g/ml 的水提液, 4℃ 冰箱保存待用。高氯酸、苦味酸、氯化钙冰醋酸、西门子直线加速器、离心机、普通光学显微镜、分光光度计、电子天平等。

1.3 实验动物分组 将 50 只小鼠按体重分层随机抽样分成五组, 即: 空白组, 造模组, 低剂量给药组, 中剂量组, 高剂量组, 每组 10 只分别以苦味酸标记以便区分, 置于干燥清洁的塑料笼中饲养。

1.4 药物配置及给药方式 将实验药物用 0.9% 生理盐水配置成相应浓度的溶液, 4℃ 冰箱保存, 根据小鼠体重, 按 0.2 ml/10 g 计算给药量, 钝针头灌胃给药, 给药方式及剂量按小鼠体重将实验药物分别给予: 空白组 0.9% 生理盐水灌胃而不照射; 造模组 0.9% 的生理盐水灌胃同时照射; 低剂量组: 0.08 g/(kg·d); 中剂量组: 0.16 g/(kg·d); 高剂量组: 0.32 g/(kg·d) 均连续灌胃 14 d 第 15 d 除空白组外其余各组一次性全身照射, 再连

续灌胃 35 d (方法同前)。

1.5 照射方式 云南省肿瘤医院放疗中心, 直线加速器射线一次性全身照射, 照射野 25 cm×25 cm, 源皮距 SSD 100 cm, 剂量 4 Gy (亚致死剂量), 剂量率为 400 cGy/min。

1.6 指标测定及方法 脱臼处死小鼠后, 立即分离双侧附睾, 放入 37℃ 预温的盛有 1 ml 生理盐水 (0.8%) 的平皿中, 用眼科剪在附睾体部纵向剪开 3 个切口, 放入 37℃ 水浴箱中 30 min 让精子自由游出<sup>[3]</sup>, 将稀释好的精液, 滴于血细胞计数板上盖上盖玻片, 甲醇固定, 2% 伊红染色, 将制好的抹片置于 400 倍显微镜下, 查数不同视野的 500 个精子, 求出畸形精子百分率:

畸形率 = 畸形精子数 / 检查的总精子数 (正常 + 畸形) × 100%

1.7 统计学处理用 11.5 SPSS 软件采用方差分析对实验数据进行统计处理, 以  $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 2 结果

如表 1 所示, 与空白组比较, 模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组精子畸形率显著升高, 提示造模成功。低剂量、中剂量、高剂量小鼠精子畸形率均低于模型组, 差异有统计学意义,  $P < 0.05$  且高剂量组与模型组比较,  $P < 0.01$ 。从精子畸形率数值上看, 在照射及用药组中, 高剂量组畸形率低于中剂量组, 中剂量组低于低剂量组, 但差异无统计学意义,  $P > 0.05$ 。在 400 倍显微镜下观察各组精子畸形情况, 镜下可见正常精子及畸形精子 (无钩、无定形、胖头、双头、尾折叠) 见图 1。

## 3 讨论

放射防护和放射防护剂的研究在肿瘤治疗、原子能工业、美容及许多日常生活中受到广泛重视。长期以来欧美等对防辐射药物进行了大量的合成和研究, 发现许多具有放射防护的药物。一般分为含硫防辐射药、香豆素衍生物、有机磷化合物、聚离子高分子防辐射药、细胞因子 (GM-CSF, G-CSF 等) 和天然防辐射药六大类。主要通过①清除自由基、②降低组织氧张力, 减弱“氧效应”、③提供氢原子, 抗氧化使靶分子迅速修复、④提高免疫力和/或⑤诱导 DNA 集聚和压缩等机制发生作用。由于化学放射防护药物研究难度大、临床应用要求高, 经费投入多, 毒副作用重等原因, 真正通过美国 FDA 批准允许上市使用的目前只有氯磷汀 (Amifostine), 仍然因为毒副作用大, 半衰期短, 在临床和实际应用中有较大限制。早在上世纪 90 年代, 人们已开始对天然药物的研究表现出了浓厚的兴趣。

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (30960439) 云南省应用基础基金面上项目 (2003008R)

作者单位: 昆明医学院第三附属医院云南省肿瘤医院, 云南 昆明 650031

作者简介: 郭娜 (1983~), 女, 河北石家庄人, 硕士, 住院医师, 研究方向: 肿瘤放射治疗及肿瘤防护剂。

通讯作者: 李文辉, 1946~ 男, 云南大理人, 在读博士, 硕士生导师, 主任医师, 研究方向: 肿瘤放射治疗及肿瘤防护剂。

表 1 苞叶雪莲水提取物对小鼠精子畸形率的影响

组别	Dose(g/kg)	无定形	无钩	双头	胖头	尾折叠	畸形数	畸形率(‰)
空白组	0.9%生理盐水	7.20±2.53	2.60±1.58	1.30±0.95	1.10±0.99	0.5±0.71	12.70±3.02	25.40±6.04 <sup>1)</sup>
模型组	0.9%生理盐水	6.30±4.90	16.8±6.30	0.5±0.71	12.5±4.72	0.30±0.48	36.40±10.49	72.80±20.98 <sup>2)</sup>
低剂量	0.08	4.80±2.97	9.80±3.01	0.70±1.34	7.30±2.58	0.70±1.64	23.30±7.02	46.00±14.05 <sup>2)3)</sup>
中剂量	0.16	3.30±0.95	11.90±3.67	1.60±2.80	4.50±1.90	1.00±1.70	22.30±5.50	44.60±10.99 <sup>2)3)</sup>
高剂量	0.32	5.10±2.47	8.00±2.67	1.30±2.5	4.20±1.32	0.60±0.97	19.20±4.89	36.40±9.79 <sup>4)1)</sup>

注: 1)与模型组比较 P<0.01; 2)与空白组比较 P<0.01; 3)与模型组比较 P<0.05; 4)与空白组比较 P<0.05.

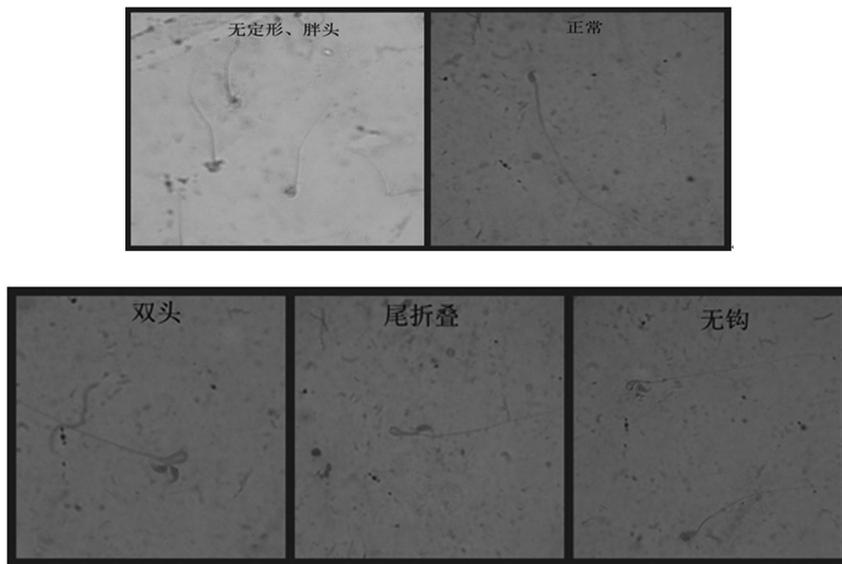


图 1 镜下所见各种精子形态

涌现出更多的抗辐射天然药物。日本、韩国,特别是印度等国<sup>[4-5]</sup>尽管其化学制药业非常发达,仍十分注重天然放射防辐射药物的研究。近来,伊朗 Hosseinmehr SJ等<sup>[6]</sup>比较山楂提取物与氯磷汀(Aminofostine)对照射小鼠骨髓微核嗜多染红细胞发生率影响时发现,前者 200mg/L时保护作用比氯磷汀 100mg/L更好。段伟、翟光胜、刘瑾、刘建波等<sup>[7]</sup>经过多次动物试验发现三七、小红参、茜草、山楂、苞叶雪莲等多种天然中草药均提示有防辐射作用。毕良文、徐进彦等<sup>[8-9]</sup>的研究进一步证实,苞叶雪莲水提取物中的活性成分对小鼠的造血系统有明显的辐射防护作用,并能刺激小鼠脾细胞增殖,改善免疫功能。实验结果与一些国内外文献对苞叶雪莲的报道相一致<sup>[10-11]</sup>。

雪莲是菊科风毛菊属(Saussurea DC)的一类,共有 12种和 1变种,分别是新疆雪莲(新疆、青海、甘肃)、雪兔子(西藏)、三指雪兔子(西藏)、丛株雪兔子(西藏)、绵头雪莲(四川、云南、西藏)、毛头雪莲(云南)、水母雪莲(青海、甘肃、四川、云南、西藏)、榭叶雪莲(四川、云南)、鼠麴雪莲(新疆、四川、西藏)、苞叶雪莲(四川、云南、西藏)、星状雪兔子(青海、甘肃、四川、云南、西藏)、水果雪兔子(新疆)、红雪兔(云南),其中三指雪兔子是从丛株雪兔子的变种<sup>[12]</sup>。通过对不同种雪莲的化合物类型比较发现,同属雪莲植物体内均含黄酮类化合物,近缘种的化学成分类型基本相同。苞叶雪莲作为一种常用珍贵的中草药药材,其提取物中含有丰富的黄酮类、三萜类物质以及生物碱、内酯甾醇、多糖等多种成分,其主要次生代谢物包括黄酮、粗毛豚草素、山柰素、金合欢素、榭皮素、皂甙、芦丁等多种活性物质,这些活性物质中大部分具有清除自由基和抗氧化抗肿瘤作用<sup>[13]</sup>。其中多糖可增强机体的免疫功能,雪莲煎剂有增强巨噬细胞吞噬功能和增强细胞免疫作用。Valentov等<sup>[14]</sup>的实验证明,雪莲果叶提取物含有绿原酸、咖啡酸、阿魏酸、原儿茶酸、榭皮素等成分,均具有抗氧化作用。其中以榭皮素为代表的黄酮类物质的抗氧化作用最强,能抑制脂质氧化,能有有效的保护生物膜免受自由基的损害。Milot等<sup>[15]</sup>从雪莲花甲醇提取液中分离到具有抗癌活性的粗提部分,再经 HPLC法纯化后得到木质素成分牛蒡苷元(ARC)和牛蒡苷(ARC-G)。这两种化合物对由 DMBA和 TPA诱导产生的肿瘤有良好的抑制效应,特别是 ARC-G对由 4-硝基喹啉-N-氧化物诱导的癌细胞的生长有较好的抑制作用。此外,苞叶雪莲还含有丰富的 K Zr Cu元素,其中尤以 Zr Cu高于一般植物性食物。Zr Cu是酶蛋白空间构成的重要微量元素,对机体内 DNA蛋白质损伤的修复具有重要作用, K参与细胞静息电位

的维持,对生物膜脂质过氧化损害具有稳定作用<sup>[16]</sup>。

由于生殖系统对化学、物理毒物的作用十分敏感,在其他系统还未出现毒性反应之前,生殖系统可能已出现损害。而精子畸形可能影响生殖,精子畸形试验可检测化学、物理物质对机体潜在的致癌作用和对生殖细胞的诱变作用,因此精子畸形实验阳性被认为是生殖细胞诱变剂。本实验主要通过从小鼠生殖细胞方面的研究来证明苞叶雪莲水提取物对小鼠生殖细胞有一定程度的防辐射作用。

精子生成过程包括:精原细胞—初级精母细胞—次级精母细胞—精子细胞—精子,几个阶段。小鼠生精周期大致需要 35d左右,所以一般在首次给药后 4~5周一次性检查所获得的精子畸形率较高。一般认为在精原细胞后期精母细胞早期对物理、化学诱导剂敏感性最高。精子畸形指精子形状异常和异常精子数量增多。其主要表现在精子的头部,可分为无钩、香蕉形、无定形、胖头、双头、尾折叠及双尾等形态<sup>[17]</sup>。正常情况下,哺乳动物的精液中也存在少量畸形精子,但在某些辐射毒物作用下,畸形精子数量可大量增加。一些研究表明,小鼠精子畸形受基因控制具有高度遗传性,许多常染色体及 X Y 性染色体基因直接或间接决定精子形态。精子畸形率的高低,可直接反映某种毒物的生殖毒性和对生殖细胞潜在的致突变性。已知精子的畸形是决定精子形成的基因发生突变的结果,因此形态的改变提示有关基因及其蛋白质产物的改变,而且精子形态的异常也可影响雌性的交配率和受孕率,还能将损伤的遗传物质传递给后代,造成子代畸形<sup>[18]</sup>。

近年国内外研究资料表明苞叶雪莲水提取物有抗辐射损伤、抗肿瘤等作用<sup>[19]</sup>,其机制可能与清除羟自由基、防止染色体畸变、提高免疫功能等有关<sup>[20]</sup>。本实验以辐射高度敏感的生殖系统作为主要的研究对象,观察苞叶雪莲水提取物在不同剂量下,对小鼠生殖细胞的防辐射研究,结果显示:与模型组相比较,低剂量、中剂量、高剂量小鼠精子畸形率均低于模型组,差异有统计学意义, P<0.05 且高剂量组与模型组比较, P<0.01 从而证明苞叶雪莲水提取物对小鼠精子有一定程度的防辐射作用,用药各组分,高剂量组、中剂量组、低剂量组比较,可见随着剂量的增加防护作用渐好,虽统计学无差异,但似有一定的剂量依赖关系,有待于进一步深入的研究。

(鸣谢:在实验过程中,得到昆明医学院云南省天然药物药理重点实验室毒理室陆瑛、宋京风、杨荣、杨贵梅等各位老师的指导与帮助,才能使实验能够顺利完成,在此表示诚挚的谢意。)

# 普通铝箔吸收体甄别 <sup>212</sup>Po<sub>α</sub> 粒子的研究

许家昂, 李全太, 陈英民, 李福生, 张 远, 宁尚义

中图分类号: R144 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2010)04-0396-02

**【摘要】** 目的 探索使用廉价普通铝箔代替专用吸收体甄别 <sup>212</sup>Po<sub>α</sub> 8.78MeV<sub>α</sub> 粒子。方法 使用不同质量厚度的铝箔制作沉积率探测器, 在自制的“<sup>222</sup>Rn室”和“<sup>220</sup>Rn室”内暴露相同时间, 经蚀刻后选择合适的用于甄别 <sup>212</sup>Po<sub>α</sub> 8.78MeV<sub>α</sub> 粒子的质量厚度的铝箔, 并与“美国复合材料吸收体”材料进行比较测试。结果 普通商用铝箔甄别不同能量的 α 粒子存在一定的规律, 自制的“组合铝箔吸收体”, 对 <sup>222</sup>Rn/<sup>220</sup>Rn 子体甄别性能优于日本使用的美国吸收体。结论 自制“组合铝箔吸收体”可以用于 8.78MeV<sub>α</sub> 粒子的甄别测量。

**【关键词】** 普通铝箔; 吸收体; 甄别; <sup>212</sup>Po<sub>α</sub> 粒子

Study on Discriminating <sup>212</sup>Po<sub>α</sub> Particle by Using Ordinary Aluminium Foil Absorber XU Jia-ang LIQUAN-tai CHEN Ying-min et al Institute of Radiation Medicine Shandong Academy of Medicine Sciences, Jinan 250062 China

**【Abstract】** Objective An absorber material of discriminating <sup>212</sup>Po<sub>α</sub> 8.78MeV<sub>α</sub> particle was developed by using ordinary aluminium foil instead of special absorber. Methods Deposition rate detectors with different mass thickness aluminium foil were exposed in the self-made <sup>222</sup>Rn Chamber and <sup>220</sup>Rn Chamber with the same exposure time. The suitable mass thickness aluminium foil for discriminating <sup>212</sup>Po<sub>α</sub> 8.78MeV<sub>α</sub> particle was selected after CR-39 were etched and was tested for discriminating <sup>212</sup>Po<sub>α</sub> 8.78MeV<sub>α</sub> particle, which compared with the absorbing composit materials made by the United States. Results Through analysis on these experimental data, the absorbing law of discriminating different energy α particle by using ordinary aluminium foil was obtained. The discriminating performance of the self-made combined aluminium foil absorber for decay products of <sup>222</sup>Rn/<sup>220</sup>Rn is superior to that of the American-made absorbers using in Japan. Conclusion The self-made CAFA can be used for discriminating 8.78MeV<sub>α</sub> particle determination.

**【Key words】** Ordinary Aluminium Foil Absorber; Discriminating <sup>212</sup>Po<sub>α</sub> Particle

铝箔可以作为甄别不同能量 α 粒子的吸收体<sup>[1]</sup>, 但国外专门用作吸收体的铝箔价格昂贵, 国内研究试图寻求替代品, 尚不理想<sup>[2]</sup>。中国是铝箔生产大国, 普通商用铝箔来源广泛。本实验室研究了“<sup>222</sup>Rn-<sup>220</sup>Rn 混合室”、“<sup>222</sup>Rn室”和“<sup>220</sup>Rn室”<sup>[3]</sup>, 选择了四种不同质量厚度的铝箔作为实验材料, 进行了系列的实验, 从而获得了普通铝箔替代专用铝箔作为吸收体甄别不同能量 α 粒子的方法和途径。

## 1 实验材料和方法

1.1 实验材料 选择四种质量厚度的铝箔: 3.25mg/cm<sup>2</sup>; 3.12mg/cm<sup>2</sup>; 1.89mg/cm<sup>2</sup>; 1.64mg/cm<sup>2</sup>。采取组合叠加方法, 可得到多种质量厚度的铝箔, 见表 1。

### 1.2 实验方法

1.2.1 准备“<sup>222</sup>Rn室”和“<sup>220</sup>Rn室” 把“铀镭平衡粉末标准源”放入玻璃干燥器(内放适量干燥剂)内, 做成“<sup>222</sup>Rn室”; 把“钍粉末标准源”放入玻璃干燥器(内放适量干燥剂)内, 做成“<sup>220</sup>Rn室”。

1.2.2 制作沉积率测量装置 研制的“室内环境放射性评价测量盒”结构为“两个测量盒外侧均有一个为沉积率测量装置

基金项目: 山东省自然科学基金项目(Q2004C04)

作者单位: 山东省医学科学院放射医学研究所, 山东 济南 250062

作者简介: 许家昂(1969-), 男, 山东胶南人, 副研究员, 研究方向: 辐射监测与防护。

## 参考文献:

[1] Yi T, Zhao ZZ, Yu ZL, et al. Comparison of the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of three medicinal plants known as “Snow Lotus” herb in traditional Uighur and Tibetan medicines. *J. Ethnopharmacol* 2010; 128(2): 405-411

[2] 刘春兰, 邓义红, 钟婷婷, 等. 西藏雪莲多糖初步分离和清除自由基活性研究[J]. 北京农学院学报, 2007, 1(22): 4-7

[3] 浦育栋, 王坤, 党瑜慧, 等. 芹菜汁对小鼠精液参数及毒性作用的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2008, 149(3): 156-158

[4] Sharma M, Kumar M. Radioprotection of Swiss Albino Mice by *Myristica fragrans* houtf. *J. Radiat Res (Tokyo)*, 2007, 48(2): 135-141.

[5] Prabhakar KR, Veerapur VP, Bansal P, et al. Antioxidant and radioprotective effect of the active fraction of *Pilea microphylla* (L.) ethanolic extract. *J. Chem Biol Interact*, 2007, 165(1): 22-32

[6] Goel HC, Bala M, Prasad J, et al. Radioprotection by Rhodiola imbricata in mice against whole-body lethal irradiation. *J. J Med Food* 2006, 9(2): 154-160

[7] 刘建波, 李文辉, 徐进彦, 等. 山楂醇提物腹腔注射对辐射损伤小鼠保护作用的研究[J]. 中国辐射卫生, 2009, 18(1): 22-23

[8] 毕良文, 李文辉, 段伟, 等. 苞叶雪莲水提物对辐射损伤小鼠防护作用的研究. 现代肿瘤医学, 2009, 17(7): 1218-1221.

[9] 徐进彦, 李文辉, 刘建波, 等. 苞叶雪莲水提物对小鼠辐射防护作用研究[J]. 中国辐射卫生, 2008, 18(1): 22-23

[10] 洪艳, 刘煜敏, 熊小红, 等. 当归多糖对放射损伤小鼠红细胞免疫功能和造血功能的保护作用[J]. 医学临床研究, 2002, 19(1): 31-32

[11] Yonei S, Kato M. X-ray-induced structural changes in erythrocyte membranes studied by use of fluorescent probes. *J. Radiat Res* 1978, 75(1): 31-45

[12] 陈玉珍, 等. 药用资源植物雪莲化学成分及药理作用[J]. 中国野生植物资源, 2005, 24(3): 1

[13] 金越, 吕勇, 韩国柱, 等. 槲皮素及异槲皮素、芦丁抗自由基活性的比较研究[J]. 中草药, 2007, 38(3): 408-412

[14] Valentova K, Sersen F, Ulrichova J. Radical scavenging and anti-lipoperoxidative activities of *Smilax szechuensis* leaf extract. *J. Agric Food Chem* 2005, 53(14): 5577-5582

[15] Midotti Anti-tumor-promoting activity of lignans from the aerial part of *Saussurea medusa*. *J. Cancer Letters*, 2000, 158(1): 53-59.

[16] 杨若明, 蓝叶芬, 蓝翁驰, 等. 两种藏药雪莲花的元素测定[J]. 中央民族大学学报(自然科学版), 2005, 14(2): 120-123

[17] Mann A, Buehahn K, Schimacher P, et al. Up- and down-regulation of granulocyte/macrophage colony stimulating factor activity in murine skin increase susceptibility to skin carcinogenesis by independent mechanisms. *J. Cancer Res* 2001, 61(5): 2311-2319

[18] 杨媛媛, 王文娟, 马红莲, 等. 丙烯酰胺对小鼠精子的毒性作用[J]. 环境与健康杂志, 2008, 25(6): 520-522

[19] Liu CZ, Saxena PK. *Saussurea medusa* cell suspension cultures for flavonoid production. *J. Methods Mol Biol* 2009, 547: 53-59

[20] 高博, 梁中琴, 顾振纶. 天山雪莲水提物的抗辐射损伤机制[J]. 江苏医药, 2003, 29(1): 17

(收稿日期: 2010-05-24)