

更年轻片对去势更年期模型大鼠FSH、LH、PRL、E₂的影响及对小鼠镇静作用的研究

黄丽平*, 邓敏贞, 高欣, 苏小茹, 陈苑, 叶木荣[#](广州中医药大学中药学院, 广州 510006)

中图分类号 R965.1;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)15-1365-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.15.08

摘要 目的:研究更年轻片对去势更年期模型大鼠促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、泌乳素(PRL)、血清雌二醇(E₂)的影响及对小鼠的镇静作用。方法:通过手术去除SD雌性大鼠双侧卵巢以复制大鼠去势更年期模型。实验分为正常(等容生理盐水)、模型(等容生理盐水)、倍美力结合雌激素(104.2 mg/kg)与更年轻高、中、低剂量(1 040、520、260 mg/kg)组,灌胃给药,每天1次,连续30 d。观察大鼠给药前后体质量变化,测定血清中FSH、LH、PRL、E₂水平,计算子宫系数和阴道上皮细胞角化率。50只雌性小鼠随机均分为空白(等容生理盐水)、安定片(5 mg/kg)与更年轻高、中、低剂量(2 080、1 040、520 mg/kg)组,灌胃给药,每天1次,连续5 d。于末次给药后1 h测定5 min内小鼠的活动次数和站立次数。50只雌性小鼠随机均分为空白(等容生理盐水)、安定片(5 mg/kg)与更年轻高、中、低剂量(2 080、1 040、520 mg/kg)组,灌胃给药,每天1次,连续6 d。于末次给药后1 h腹腔注射戊巴比妥钠(40 mg/kg),记录各组小鼠的睡眠潜伏期和睡眠持续时间。结果:与模型组比较,更年轻高、中、低剂量组FSH、LH和PRL水平明显降低,E₂水平明显升高;阴道上皮细胞角化率明显提高;子宫系数明显增加。与空白组比较,更年轻高、中、低剂量组小鼠的活动次数和站立次数显著减少($P<0.05$);睡眠时间明显延长。结论:更年轻片对去势更年期模型大鼠有一定的疗效,对小鼠有一定的镇静催眠作用。

关键词 更年轻片;更年期障碍;子宫系数;镇静催眠

Study on the Effects of Gengnianqing Tablets on FSH, LH, PRL and E₂ in Ovariectomized Menopausal Model Rats and the Sedation of Mice

HUANG Li-ping, DENG Min-zhen, GAO Xin, SU Xiao-ru, CHEN Yuan, YE Mu-rong (School of TCM, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effect of Gengnianqing tablets on FSH, LH, PRL and E₂ in ovariectomized menopausal model rats and the sedation of mice. METHODS: Ovariectomized menopausal model of SD female rats were induced by removal of bilateral ovaries. SD rats were randomized into 6 groups, i.e. normal group (constant volume of normal saline), model group (constant volume of normal saline), premarin combined with female hormone group (104.2 mg/kg) and Gengnianqing tablets high-dose, medium-dose and low-dose group (1 040, 520, 260 mg/kg) groups. They were given relevant medicine intragastrically once a day for consecutive 30 days. The changes of rats' body weight were observed before and after administration, and serum levels of FSH, LH, PRL and E₂ were determined. The uterine coefficient and the rate of vaginal epithelial cellular keratinization both were calculated. 50 female mice were randomized into blank group (constant volume of normal saline), Diazepam tablet group (5 mg/kg) and Gengnianqing tablets high-dose, medium-dose and low-dose groups (2 080, 1 040, 520 mg/kg). They were given relevant medicine intragastrically once a day for consecutive 5 days. The number of stand-up and activities in mice within 5 min were determined 1 h after the last administration. 50 female mice were randomized into blank group (constant volume of normal saline), Diazepam tablet group (5 mg/kg) and Gengnianqing tablets high-dose, medium-dose and low-dose groups (2 080, 1 040, 520 mg/kg). They were given relevant medicine intragastrically once a day for consecutive 6 days. 1 h after last administration, they were given pentobarbital sodium (40 mg/kg) intraperitoneally. the mice sleep latency and sleep duration were recorded in each group. RESULTS: Compared with model group, the levels of FSH, LH and PRL were decreased significantly in Gengnianqing tablets high-dose, medium-dose and low-dose groups, but the level of E₂ was increased. The rate of vaginal epithelial cellular keratinization was increased and the uterine factor was increased too. Compared with blank group, the number of stand-up and activities in mice were decreased significantly, and sleep duration extended significantly. CONCLUSION: Gengnianqing tablets have a certain effect on ovariectomized menopausal model rats, and have sedative and hypnotic effects on mice.

KEY WORDS Gengnianqing tablets; Menopausal disorder; Uterine factor; Sedative-hypnotic

更年期障碍,又称更年期综合征,已成为影响妇女健康的严重问题。根据世界卫生组织(WHO)调查报道,约有80%的

* 博士研究生。研究方向:药理与毒理学。E-mail: xiaoyinlan@126.com

[#] 通信作者:教授。研究方向:药理与毒理学。E-mail: pharm3@gzhtcm.edu.cn

妇女被更年期综合征所困扰,症状轻者仅有生理性变化,重者出现病理性异常^[1]。处于这一时期的女性,临床单纯以补充雌激素治疗未必能解决问题,健康绝经后妇女使用雌激素加孕激素导致乳腺癌发病相对风险增加26%^[2],患者易引发冠心病、高血压、糖尿病、肿瘤等疾病^[3]。根据有关文献资料报道,为了避免因治疗而引发的乳房包块、子宫内腺癌等副作用的

产生,可从中药里寻找高效、无毒(或低毒)治疗更年期综合征的药物^[4]。更年轻片是由熟地黄、何首乌、当归、黄连等多味中药制成的片剂,具有滋阴清热降火等作用,并对卵巢功能衰退、内分泌激素水平失衡有一定的调节作用。鉴于此,笔者研究了更年轻片对模型动物的影响,以为临床应用提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

BS110S型电子天平(德国Sartorius公司);TE2000-S型荧光相差数码显微镜(日本尼康公司);SN-695B型放免 γ 测量仪(上海原子核研究所日环仪器一厂);LDZ5型离心机(北京医用离心机厂);ZZ-6型小鼠自主活动测试仪(成都泰盟科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

更年轻片(广东罗浮山药业有限公司,批号:L08F010,规格:0.26 g/片);倍美力结合雌激素片(美国惠氏药厂爱尔兰有限公司,批号:0804228);血清雌二醇(E_2)、黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、泌乳素(PRL)测定试剂盒(北京科美东雅生物技术有限公司);水合氯醛(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号:20070823);安定片(广东三才医药集团有限公司,批号:20100301);戊巴比妥钠(国药集团化学试剂有限公司,批号:WS20051129)。

1.3 动物

SPF级SD大鼠67只,♀,体质量180~220 g;SPF级昆明种小鼠100只,♀,体质量18~22 g,均由广州中医药大学实验动物中心提供[动物使用许可证号:SCXK(粤)2008-0020]。

2 方法

2.1 更年轻片对去势更年期模型大鼠的影响

2.1.1 复制模型与分组、给药^[5-6] ♀大鼠ip10%水合氯醛麻醉,腹位固定,于最末肋骨下腋中线上距脊柱约2 cm处剪毛,切开皮肤和背肌,夹出卵巢,分离脂肪团,结扎输卵管后切除卵巢,同法切除另一侧卵巢。术后第4~7天逐只进行阴道涂片检查,以确定卵巢是否摘除完全,弃不合格大鼠。实验分为6组(每组10只),即正常(等容生理盐水)、模型(等容生理盐水)、倍美力结合雌激素(简称倍美力,104.2 mg/kg)与更年轻高、中、低剂量(1 040、520、260 mg/kg)组。ig给药,每天1次,连续30 d。

2.1.2 观察大鼠给药前后体质量的变化 分别于给药前及给药后第10、20、30天测大鼠体质量。

2.1.3 大鼠阴道上皮细胞角化率的计算 末次给药后1 h用生理盐水浸湿的棉签轻擦大鼠阴道,取出后涂于有1~2滴生理盐水的载玻片上作阴道涂片,用酒精灯烤干,做瑞氏染色,镜下观察,计算阴道上皮细胞角化率。

2.1.4 大鼠血清生化指标的测定 末次给药后禁食12 h,ip 10%水合氯醛麻醉,腹主动脉取血,3 000 r/min离心15 min,分离血清,采用放射免疫分析法测定血清中FSH、LH、PRL、 E_2 水平。

2.1.5 大鼠子宫系数的计算 大鼠处死后剖腹摘取子宫,用

电子天平称湿质量,以每1 g体质量对应的子宫湿质量数(mg/g)表示子宫系数。

2.2 更年轻片对小鼠自主活动的影响^[7]

2.2.1 分组与给药 50只小鼠随机均分为空白(等容生理盐水)、安定片(5 mg/kg)与更年轻高、中、低剂量(2 080、1 040、520 mg/kg)组。ig给药,每天1次,连续5 d。

2.2.2 小鼠活动次数和站立次数的测定 于末次给药后1 h,将小鼠置于小鼠自主活动记录仪中适应5 min,然后测定5 min内小鼠的活动次数和站立次数。

2.3 更年轻片对阈剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间的影响^[8]

2.3.1 复制模型与分组、给药 50只小鼠随机均分为空白(等容生理盐水)、安定片(5 mg/kg)与更年轻高、中、低剂量(2 080、1 040、520 mg/kg)组。ig给药,每天1次,连续6 d。于末次给药后1 h,ip戊巴比妥钠(40 mg/kg)。

2.3.2 小鼠睡眠潜伏期和睡眠持续时间的测定 以小鼠翻正反射消失为入睡指标,小鼠翻正反射恢复为苏醒指标,记录各组小鼠睡眠潜伏期和睡眠持续时间。

2.4 统计学方法

采用SPSS 11.5统计软件进行分析。用单因素方差进行统计学显著性分析;组间差异显著性采用单因素方差分析中的LSD方法进行多重比较检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 更年轻片对去势更年期模型大鼠的影响

3.1.1 更年轻片对去势更年期模型大鼠体质量的影响 与正常组比较,模型组大鼠给药前及给药后第10、20、30天体质量显著增加($P<0.01$)。更年轻片对去势更年期模型大鼠体质量的影响见表1。

表1 更年轻片对去势更年期模型大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Effects of Gengnianqing tablets on body weight in ovariectomized menopausal model rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	体质量/g			
	给药前	给药第10天	给药第20天	给药第30天
正常组	231.40±18.30	233.80±20.19	236.90±16.79	234.10±13.49
模型组	280.80±22.52*	284.6±27.38*	283.7±31.18*	274.7±28.22*
倍美力组	280.90±21.29	281.30±16.61	280.40±20.51	271.20±22.89
更年轻高剂量组	280.30±23.65	300.70±26.87	301.20±23.58	284.90±32.23
更年轻中剂量组	284.00±19.17	285.60±15.41	286.80±14.79	280.60±17.68
更年轻低剂量组	280.40±24.13	302.70±27.41	301.20±22.05	287.60±16.96

与正常组比较: * $P<0.01$

vs.normal group: * $P<0.01$

3.1.2 更年轻片对去势更年期模型大鼠阴道上皮细胞角化率的影响 与正常组比较,模型组大鼠阴道上皮细胞角化率显著降低($P<0.01$)。与模型组比较,更年轻高、中剂量组阴道上皮细胞角化率显著升高($P<0.05$)。提示更年轻片对去势更年期模型大鼠阴道上皮细胞角化率有增高的作用。更年轻片对去势更年期模型大鼠阴道上皮细胞角化率的影响见表2。

3.1.3 更年轻片对去势更年期模型大鼠血清生化指标的影

表2 更年轻片对去势更年期模型大鼠阴道上皮细胞角化率的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effect of Gengnianqing tablets on the rate of vaginal epithelial cellular keratinization in ovariectomized menopausal model rats($\bar{x} \pm s$)

组别	n	阴道角化率, %
正常组	10	77.20 ± 7.57
模型组	10	44.00 ± 4.40*
倍美力组	10	50.60 ± 4.65**
更年轻高剂量组	10	48.60 ± 5.06*
更年轻中剂量组	10	49.30 ± 2.79*
更年轻低剂量组	10	48.00 ± 4.06

与正常组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

vs. normal group: * $P < 0.01$; vs. model group: ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

响 与正常组比较, 模型组大鼠血清中FSH、LH、PRL水平显著升高, E_2 水平显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较, 更年轻高、中剂量组大鼠血清中FSH水平显著降低($P < 0.01$), 更年轻高剂量组大鼠血清中LH、PRL水平显著降低($P < 0.05$), 更年轻低剂量组大鼠血清中 E_2 水平显著升高($P < 0.05$)。更年轻片对去势更年期模型大鼠血清生化指标的影响见表3。

表3 更年轻片对去势更年期模型大鼠血清生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 3 Effect of serum biochemical index in ovariectomized menopausal model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	FSH, mU/ml	LH, mU/ml	PRL, ng/ml	E_2 , pmol/l
正常组	1.85 ± 0.55	4.36 ± 1.24	5.28 ± 0.76	62.52 ± 15.96
模型组	4.36 ± 0.59*	7.48 ± 1.50*	7.06 ± 0.71*	24.99 ± 3.87*
倍美力组	2.06 ± 0.39**	5.92 ± 1.31*	5.48 ± 0.71**	35.09 ± 7.82*
更年轻高剂量组	2.87 ± 0.30**	5.92 ± 1.36*	6.13 ± 0.75*	33.85 ± 8.94
更年轻中剂量组	3.67 ± 0.48**	7.13 ± 1.56	6.79 ± 1.28	32.90 ± 7.42
更年轻低剂量组	4.30 ± 0.51	7.51 ± 1.94	6.96 ± 0.58	34.55 ± 6.46*

与正常组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

vs. normal group: * $P < 0.01$; vs. model group: ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

3.1.4 更年轻片对去势更年期模型大鼠子宫系数的影响 与正常组比较, 模型组大鼠子宫系数显著降低($P < 0.01$); 与模型组比较, 更年轻高剂量组大鼠子宫系数显著升高($P < 0.05$)。提示更年轻片对去势更年期模型大鼠子宫系数有一定的增加作用。更年轻片对去势更年期模型大鼠子宫系数的影响见表4。

表4 更年轻片对去势更年期模型大鼠子宫系数的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Effect of Gengnianqing tablets on uterine factor in ovariectomized menopausal model rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	子宫系数, mg/g
正常组	10	2.506 ± 0.606
模型组	10	0.752 ± 0.211*
倍美力组	10	1.276 ± 0.317**
更年轻高剂量组	10	1.114 ± 0.216*
更年轻中剂量组	10	0.857 ± 0.181
更年轻低剂量组	10	0.666 ± 0.451

与正常组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

vs. normal group: * $P < 0.01$; vs. model group: ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

3.2 更年轻片对小鼠自主活动的影响

与空白组比较, 更年轻高、中、低剂量组小鼠活动次数和站立次数显著减少($P < 0.05$)。提示更年轻片有一定的镇静作用。更年轻片对小鼠自主活动的影响见表5。

表5 更年轻片对小鼠自主活动的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Effect of Gengnianqing tablets on the autonomic activities in mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	活动次数	站立次数
空白组	10	16.20 ± 4.89	64.80 ± 14.72
安定片组	10	9.20 ± 6.34*	47.20 ± 17.71*
更年轻高剂量组	10	11.10 ± 7.64*	51.60 ± 12.19*
更年轻中剂量组	10	10.73 ± 8.99*	55.09 ± 20.43*
更年轻低剂量组	10	10.18 ± 5.64*	46.73 ± 16.52*

与空白组比较: * $P < 0.05$

vs. blank group: * $P < 0.05$

3.3 更年轻片对阈剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间的影

与空白组比较, 更年轻中、低剂量组小鼠睡眠时间显著延长($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。提示更年轻片有一定的镇静催眠作用。更年轻片对阈剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间的影见表6。

表6 更年轻片对阈剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间的影($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 Effect of Gengnianqing tablets on the sleep duration of mice by the threshold dose of sodium pentobarbital ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	睡眠潜伏期, s	睡眠时间, min
空白组	10	217.00 ± 24.61	15.30 ± 2.57
安定片组	10	186.40 ± 24.12	27.61 ± 9.42**
更年轻高剂量组	10	215.50 ± 36.32	18.25 ± 7.63
更年轻中剂量组	10	198.70 ± 67.75	23.58 ± 7.44*
更年轻低剂量组	10	217.60 ± 33.37	26.73 ± 7.70**

与空白组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

vs. blank group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4 讨论

女性更年期障碍是由于卵巢功能衰退、体内雌激素水平降低所导致的包括植物神经失调症状和精神神经症状等在内的一组症候群。更年期障碍与血液流变学之间有着内在联系^[9], 但是大量的医学研究和观察证明, 雌激素是维持妇女健康的重要激素, 妇女进入更年期后, 随着卵巢功能的逐渐衰退、雌激素水平的逐渐下降, 会导致生理和心理功能的失调而影响健康, 所引发的低雌激素水平相关疾病还会影响到老年妇女的健康和生生活质量。所以, 更年期是人生的一个重要转折点, 是女性由生长成熟转向衰退的转折时期。有学者发现, 自然绝经妇女的更年期症状发生率为84.87%; 各种症状中, 以心血管系统症状的潮热最多(83.61%), 其次是精神神经症状的情绪不稳(55.46%)^[10]。这些主要症状的出现, 是由于雌激素水平突然下降所致。

卵巢可分泌多种雌激素和孕激素。雌激素主要包括 E_2 、雌三醇(E_3)和雌酮, 其中 E_2 的含量最高、活性最强^[11]。垂体是非常重要的内分泌腺, 它分泌的激素种类很多, 如FSH、LH和

PRL。其中,FSH、LH和下丘脑中与性有关的靶腺一起,形成下丘脑-垂体-性腺轴的逐级调节,最后由靶细胞发挥作用,产生生理效应^[12]。

中医治疗更年期综合征以补肾为主,结合临床具体辨证,采用滋养肝肾、滋阴清热、宁心安神等法^[13]。更年轻片中熟地黄有滋阴补血^[14]、益精填髓等作用,《本草正》:“熟地黄性平,气味纯静,故能补五脏之真阴”;何首乌有养血滋阴^[15]、解毒、消痛、提高机体免疫力等作用,《开宝本草》称之“主瘰疬,消痈肿,疗头面风疮,疗五痔,止心痛,益血气”;当归有活血补血^[16]等作用,《本草正》:“当归,凡有形虚损之病,无所不宜”;黄连有清热燥湿、泻火解毒等作用,《神农本草经》谓之“味苦,寒。主治热气”;《本草纲目》:“黄连,为治火之主药^[17]”。因此,更年轻片具有滋阴清热降火等作用,可以用于更年期障碍的治疗。

对去势更年期模型大鼠的实验表明,一定剂量的更年轻片可增高模型大鼠阴道角化率;降低模型大鼠血清中FSH、LH、PRL水平,增高E₂水平;增加模型大鼠子宫系数。

另有学者认为,更年期障碍是以雌激素减少为基础,加上社会家庭环境因素引起的性格、心理及机体的各种障碍和不适,并可由精神负荷或刺激而加重^[18]。也有学者通过对100例更年期综合征患者进行分析发现,更年期女性因注意力不集中、记忆减退而导致悲观、烦恼、情绪低落,尤以从事脑力劳动的女性为甚^[19]。可见,雌激素对于女性的很多组织器官就像是营养素一样,缺少了就会引起退化性变化。更年期妇女往往有忧虑、抑郁、易激动、失眠、好哭、记忆力减退、思想不集中等症状,有时喜怒无常,类似精神病发作^[20]。

小鼠镇静实验表明,一定剂量的更年轻片可减少小鼠的活动次数和站立次数,延长戊巴比妥钠所致小鼠的睡眠时间。因此,更年轻片有较明显的镇静催眠作用。

综上所述,更年轻片对去势更年期模型大鼠有一定的疗效,对小鼠有一定的镇静催眠作用。因此,更年轻片对更年期障碍有一定的治疗效果,但对其改善更年期症状的机制有待进一步研究。

参考文献

[1] 赵向东,史雪茹,施洪,等.134例更年期妇女血清促卵泡激素、促黄体激素、雌二醇变化的相关性研究[J].实用诊断与治疗杂志,2004,18(2):87.

[2] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial [J]. *JAMA*, 2002, 288(3): 321.

[3] 陈名道,杨颖.绝经妇女激素替代治疗的困境与中医药治疗更年期综合征的前景[J]. 中西医结合学报, 2003, 1(1):9.

[4] 张文芳,曹文富.更年青胶囊对更年期综合片患者血清雌激素水平的影响[J].四川生理科学杂志,1999,21(2):38.

[5] 程化奇,熊舜华,殷新尤,等.大鼠更年期实验模型研究[J].上海实验动物科学,1993,13(4):192.

[6] 洪颖.卵巢切除与更年期综合征的关系[J].中国实用妇科与产科杂志,1996,12(6):350.

[7] 刘天雅,洪宗元.灌胃与腹腔注射对小鼠自主活动的影响[J].皖南医学院学报,2010,29(4):241.

[8] 文静,徐小林.多次注射地西洋对小鼠体重、自主活动及学习记忆能力的影响[J].徐州医学院学报,2008,28(1):13.

[9] 张莉.复方紫归胶囊对去势大鼠血液流变学的影响[J].中国药房,2002,13(2):76.

[10] 胡新生,房静.妇女更年期障碍流行病学调查分析[J].职业与健康,2002,18(10):95.

[11] 高泽芹.女性体内的主要性激素[J].生物学教学,2011,36(1):69.

[12] 王玢,左明雪.人体及动物生理学[M].2版.北京:高等教育出版社,2001:411.

[13] 韦丽君.更年期综合征的中医治疗近况[J].辽宁中医药大学学报,2007,9(5):184.

[14] 喻函荣.浅谈炮制对中药疗效的影响[J].甘肃中医,2002,15(4):78.

[15] 黄志海,蔡宇,余绍蕾.何首乌水煎液膜分离不同药效部位对造血系统影响的研究[J].时珍国医国药,2006,17(12):2408.

[16] 郭延生,华永丽,邓红娟,等.当归不同炮制品清除自由基谱效关系研究[J].中成药,2010,32(12):2107.

[17] 任俊茗,宋丽丽,周凌.浅论李时珍对中药炮制学的贡献[J].时珍国医国药,2001,12(6):547.

[18] 向鸿,栾亦木.更年期障碍的临床与治疗进展[J].日本医学介绍,1994,15(8):375.

[19] 马晓群,李燕,张玉霞.更年期综合征100例分析[J].泰山卫生,2005,29(5):25.

[20] 赵卫轻,张艳芬,杨丽娜.更年期妇女心理健康干预[J].中国临床康复,2002,6(3):403.

(收稿日期:2012-05-03 修回日期:2012-11-07)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅