

# 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中TLRs/NF- $\kappa$ B通路相关因子表达的影响

赵增强\*(南阳医学高等专科学校中医系,河南南阳 473061)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3095-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.19

**摘要** 目的:观察半夏泻心汤对溃疡性结肠炎(UC)大鼠结肠组织中核转录因子 $\kappa$ B p65(NF- $\kappa$ B p65)、NF- $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ (I $\kappa$ B- $\alpha$ )及Toll样受体4(TLR4)表达的影响,探讨其治疗UC的可能机制。方法:将大鼠随机分为正常组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、柳氮磺吡啶肠溶片(SASP,阳性对照,0.3 g/kg)和半夏泻心汤低、中、高剂量组(3.9、7.8、11.7 g/kg),每组8只。除正常组外,其余各组大鼠均采用三硝基苯磺酸-乙醇法复制UC模型。成模后,ig给药,每天1次,连续3周。给药结束后,检测各组大鼠结肠组织中NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B- $\alpha$ 、TLR4 mRNA及蛋白的表达。结果:与正常组比较,其余各组大鼠结肠组织中NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B- $\alpha$ 、TLR4 mRNA及蛋白表达水平均显著升高( $P<0.05$ )。与模型组比较,各给药组大鼠结肠组织中NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B- $\alpha$ 、TLR4 mRNA及蛋白表达水平均显著降低( $P<0.05$ );半夏泻心汤具有一定的剂量依赖性,且高剂量组大鼠结肠组织中上述水平的降低程度均高于SASP组( $P<0.05$ )。结论:半夏泻心汤可下调UC大鼠结肠组织中NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B- $\alpha$ 及TLR4 mRNA及蛋白的表达,这可能是其治疗UC的作用机制之一。

**关键词** 半夏泻心汤;溃疡性结肠炎;核转录因子 $\kappa$ B p65;NF- $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ ;Toll样受体4

## Effect of Banxia Xiexin Decoction on Expression of TLRs/NF- $\kappa$ B Pathway Related Factors in Colon Tissue of Rats with Ulcerative Colitis

ZHAO Zengqiang(Dept. of TCM, Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473061, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the effect of Banxia Xiexin decoction on nuclear transcription factor  $\kappa$ B p65 (NF- $\kappa$ B p65), NF- $\kappa$ B inhibitory protein  $\alpha$  (I $\kappa$ B- $\alpha$ ) and Toll-like receptor 4 (TLR4) in colon tissue of rats with ulcerative colitis (UC), and explore the possible mechanism for UC treatment. METHODS: Rats were randomly divided into normal group (normal saline), model group (normal saline), Sulfasalazine enteric coated tablet (SASP, positive group, 0.3 g/kg), Banxia Xiexin decoction low-dose, medium-dose, high-dose groups (3.9, 7.8, 11.7 g/kg), 8 in each group. Except for normal group, other groups were used trinitrobenzene sulfonic acid-ethanol method to reduce UC model. After modeling, they were administrated, ig, once a day, for 3 weeks. After administration, NF- $\kappa$ B p65, I $\kappa$ B- $\alpha$ , TLR4 mRNA and protein expressions in colon tissue of rats in each group were detected. RESULTS: Compared with normal group, NF- $\kappa$ B p65, I $\kappa$ B- $\alpha$ , TLR4 mRNA and protein expressions in colon tissue of rats in other groups were significantly increased ( $P<0.05$ ). Compared with model group, NF- $\kappa$ B p65, I $\kappa$ B- $\alpha$ , TLR4 mRNA and protein expressions in colon tissue of rats in each administration group were significantly decreased ( $P<0.05$ ); showing certain dose-dependent, and the decreasing degree of above indexes in colon tissue of rats in Banxia Xiexin decoction high-dose group were higher than SASP group ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Banxia Xiexin decoction can down-regulate the NF- $\kappa$ B p65, I $\kappa$ B- $\alpha$ , TLR4 mRNA and protein expressions in colon tissue of UC rats, which may be one of the mechanisms for UC treatment.

**KEYWORDS** Banxia Xiexin decoction; Ulcerative colitis; Nuclear transcription factor  $\kappa$ B p65; NF- $\kappa$ B inhibitory protein  $\alpha$ ; Toll-like receptor 4

[7] Johnston TH, Huot P, Damude S, et al. RGFP109, a histone deacetylase inhibitor attenuates L-DOPA-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned marmoset: a proof-of-concept study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(2):260-264.

[8] Liu E, Wu J, Cao W, et al. Curcumin induces G<sub>2</sub>/M cell

\* 硕士,讲师。研究方向:中医药防治脑血管及消化系统疾病。  
电话:0377-63526128。E-mail:zjlzjly@126.com

cycle arrest in a p53-dependent manner and upregulates ING4 expression in human glioma[J]. *J Neurooncol*, 2007, 85(3):263-270.

[9] Perkins ND. Post-translational modifications regulating the activity and function of the nuclear factor kappa B pathway[J]. *Oncogene*, 2006, 25(51):6717-6730.

(收稿日期:2017-02-17 修回日期:2017-06-01)

(编辑:邹丽娟)

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种病因尚未被完全阐明的慢性肠道非特异性结肠炎症,病变位于直肠、结肠及结肠黏膜下层,临床主要表现为腹泻、腹痛及黏液脓血便等。UC多发于30~40岁年龄段,该病治疗难度大、易反复发作,是世界卫生组织公认的难治性疾病<sup>[1]</sup>。目前,UC的治疗仍以柳氮磺吡啶、糖皮质激素、免疫抑制剂等化学药为主,但化学药长期使用的毒副作用较大,且患者的病情迁延不愈,导致出现较多停药现象<sup>[2]</sup>。传统中医药讲究论本而治,在治疗UC中具有明显优势,乌梅丸、半夏泻心汤、泄浊解毒方等在UC治疗中均取得了理想的疗效<sup>[3]</sup>。

半夏泻心汤出自东汉张仲景《伤寒论》,由半夏、黄芩、黄连、炙甘草、干姜、人参、大枣等7味中药材组成,具有寒热平调、调和肝脾、消痞散结的功效,是辛开苦降、调和脾胃阴阳的代表方剂,最初为治疗心下痞症所设,后多用于消化道类疾病的治疗<sup>[4]</sup>。目前,针对半夏泻心汤治疗UC的研究多停留在初步药效研究阶段,对相关机制研究的报道相对较少。近年来,国内外均有研究认为与免疫调控相关的细胞通路——Toll样受体(TLRs)/核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)在UC发病中占重要地位<sup>[5]</sup>。本研究以三硝基苯磺酸-乙醇诱导大鼠UC模型,观察半夏泻心汤对大鼠结肠组织中TLRs/NF- $\kappa$ B通路相关因子[NF- $\kappa$ B p65、NF- $\kappa$ B抑制蛋白(I $\kappa$ B- $\alpha$ )和TLR4]的影响,旨在阐明半夏泻心汤治疗UC的可能机制。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Mastercycler Nexus 聚合酶链式反应(PCR)仪[艾本德(上海)国际贸易有限公司];ABI7500荧光定量检测仪(美国应用生物系统公司);全自动凝胶成像分析系统(美国Bio-Rad公司)。

### 1.2 药材、药品与试剂

方中半夏、黄连、人参、干姜、黄芩、炙甘草、大枣等药材购自河南中医药大学附属医院,经河南中医学院王宪龄教授鉴定均为真品;柳氮磺吡啶肠溶片(SASP,上海中西三维制药有限公司,批号:20091130,规格:250 mg/片);三硝基苯磺酸(美国Sigma公司,纯度:99.99%);鼠抗NF- $\kappa$ B p65抗体(上海碧云天生物技术有限公司);鼠抗 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)、I $\kappa$ B- $\alpha$ 、TLR4抗体及兔抗鼠免疫球蛋白M(IgM)二抗(北京博奥森生物技术有限公司);Trizol RNA提取剂(美国Invitrogen公司);cDNA逆转录试剂盒(德国Qiagen公司);荧光定量PCR检测试剂盒(日本Takara公司)。

### 1.3 动物

SD大鼠50只,SPF级,♂,体质量180~220 g,购自河南省实验动物中心[许可证号:SCXK(豫)2005-

0001]。所有大鼠均于温度为22℃、相对湿度为60%的环境中饲养,期间自由饮水、按量饮食,适应性饲养3 d后开始实验。

## 2 方法

### 2.1 半夏泻心汤的制备

原著《伤寒论》中半夏泻心汤的组成为半夏12 g,黄连3 g,人参、干姜、黄芩、炙甘草各9 g,大枣9 g。按照原著中生药比例,根据《方剂学》所载用量进行折算后,取半夏60 g,黄连15 g,人参、干姜、黄芩、炙甘草、大枣各45 g,将上述各药放入砂锅中并加入400 mL水浸泡40 min,然后以武火煎煮至水开,再用文火煎煮30 min,取水煎液;药渣再加入400 mL水按照上述方法煎煮;合并2次水煎液,过滤;最后“去渣再煎”浓缩成生药量为1 g/mL的汤剂,贮存于冰箱中,备用。

### 2.2 造模、分组与给药

随机抽取8只大鼠作为正常组,其余大鼠进行造模。在造模前大鼠禁食不禁水24 h,然后乙醚麻醉,固定大鼠四肢呈仰卧位,使用2 mm的硅胶管沿肛门推注用30%乙醇溶液制备的三硝基苯磺酸溶液(100 mg/kg),停留15 min后拔出。大鼠清醒后自由饮食。造模3 d后随机抽取2只大鼠检查造模情况,若结肠有充血、典型溃疡变化即为造模成功。造模成功后,将剩余40只大鼠随机分为5组,分别为模型组、SASP组和半夏泻心汤低、中、高剂量组,每组8只。造模后第4天开始给药,正常组和模型组大鼠ig生理盐水10 mL/kg;SASP组大鼠ig以蒸馏水配制的柳氮磺吡啶溶液0.3 g/kg(为人临床用量的10倍剂量);半夏泻心汤低、中、高剂量组大鼠分别ig“2.1”项下汤剂3.9、7.8、11.7 g/kg(分别根据人临床用量的2.5、5、10倍换算而得),每日1次,连续3周。给药期间大鼠正常喂食,并观察各组大鼠的精神状态、饮食状况等一般情况。

### 2.3 标本采集

大鼠末次给药后禁食12 h,ip戊巴比妥钠溶液(60 mg/kg)麻醉,将四肢固定在解剖台上,沿肠系膜剪开,取结肠组织中间段5~8 cm,预冷生理盐水冲洗组织。将部分组织快速置于-80℃冰箱中冻存备用,另一部分直接进行总RNA提取。

### 2.4 RT-PCR法检测大鼠结肠组织中TLR4、NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B- $\alpha$ mRNA表达

采用Trizol法提取结肠组织中总RNA。通过Reverse Transcription Kit将RNA逆转录为cDNA,然后根据SYBRPremix EX Taq试剂盒操作进行qRT-PCR反应。反应体系总体积:25  $\mu$ L。PCR扩增程序:95℃、30 s;95℃、5 s,55℃、30 s,72℃、30 s,共40个循环。以 $\beta$ -actin为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算mRNA相对表达量。基

因的引物序列及产物大小见表1。

表1 基因的引物序列及产物大小

基因	引物	序列	产物大小, bp
NF-κB p65	上游	5'-AACACTGCCGAGCTCAAGAT-3'	208
	下游	5'-CATCGGCTTGAGAAAAGGAG-3'	
IκB-α	上游	5'-TGACCATGGAAGTATTGGTC-3'	185
	下游	5'-GATCACAGCCAAGTGGAGTG-3'	
TLR4	上游	5'-CAGGATGATGCCTCTCTTCG-3'	173
	下游	5'-TGATCCATGCATTGGTAGTA-3'	
β-actin	上游	5'-GTCAGGTCATCACTATCGGCA-3'	221
	下游	5'-AGAGGTCTTACGGATGTCAA-3'	

## 2.5 Western blot法检测大鼠结肠组织中TLR4、NF-κB p65、IκB-α蛋白表达

采用强RIPA蛋白裂解法提取大鼠结肠组织中总蛋白,冰上裂解45 min,裂解期间间隔混匀组织液,裂解完成后于4℃条件下14 000×g离心15 min,收集上清液。采用二喹啉甲酸(BCA)法测定蛋白浓度,并将各组浓度调至一致后,进行十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳(10%分离胶和5%浓缩胶)。采用电转将蛋白转移至硝酸纤维素膜上,5%脱脂奶粉封闭1 h,分别加入预先按照说明书稀释好的一抗,4℃孵育过夜,TBST洗膜后加入兔抗鼠IgM二抗,室温下孵育2 h。洗膜并采用增强化学发光法显色,采用全自动凝胶成像仪采集图片,并使用Image J软件进行条带分析。以目的蛋白与内参β-actin条带灰度值的比值表示目的蛋白的相对表达量。

## 2.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,方差齐性时组间两两比较采用LSD法,方差非齐性时采用Dunnett's T3法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 半夏泻心汤对UC大鼠结肠组织中NF-κB p65、IκB-α、TLR4 mRNA表达的影响

与正常组比较,其余各组大鼠结肠组织中NF-κB p65、IκB-α、TLR4 mRNA表达水平均显著升高( $P < 0.05$ )。与模型组比较,各给药组大鼠结肠组织中NF-κB p65、IκB-α、TLR4 mRNA表达水平均明显降低( $P < 0.05$ ),且半夏泻心汤的作用具有一定的量效关系;其中半夏泻心汤高剂量组大鼠结肠组织中NF-κB p65、IκB-α、TLR4 mRNA表达水平及半夏泻心汤中剂量组大鼠结肠组织中IκB-α mRNA表达水平均显著低于SASP组( $P < 0.05$ ),结果见表2。

### 3.2 半夏泻心汤对UC大鼠结肠组织中NF-κB p65、IκB-α、TLR4蛋白表达的影响

与正常组比较,其余各组大鼠结肠组织中NF-κB p65、IκB-α、TLR4蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.05$ )。

表2 各组大鼠结肠组织中NF-κB p65、IκB-α、TLR4 mRNA表达水平测定结果( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Tab 2 Determination results of NF-κB p65, IκB-α, TLR4 mRNA expressions in colon tissue of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量, g/kg	NF-κB p65	IκB-α	TLR4
正常组		0.63 ± 0.06	0.33 ± 0.04	0.31 ± 0.02
模型组		1.24 ± 0.11*	0.74 ± 0.09*	0.98 ± 0.10*
SASP组	0.3	1.02 ± 0.09**	0.66 ± 0.04**	0.75 ± 0.06**
半夏泻心汤低剂量组	3.9	1.08 ± 0.12**	0.63 ± 0.07**	0.85 ± 0.11** <sup>Δ</sup>
半夏泻心汤中剂量组	7.8	0.96 ± 0.10**	0.55 ± 0.04** <sup>Δ</sup>	0.72 ± 0.09**
半夏泻心汤高剂量组	11.7	0.81 ± 0.05** <sup>Δ</sup>	0.47 ± 0.05** <sup>Δ</sup>	0.43 ± 0.11** <sup>Δ</sup>

注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,\*\* $P < 0.05$ ;与SASP组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$

Note: vs. normal group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, \*\* $P < 0.05$ ; vs. SASP group, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$

与模型组比较,各给药组大鼠结肠组织中NF-κB p65、IκB-α、TLR4蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.05$ ),且半夏泻心汤的作用具有一定的量效关系;其中半夏泻心汤各剂量组大鼠结肠组织中NF-κB p65蛋白表达水平和高剂量组TLR4蛋白表达水平以及中剂量组IκB-α蛋白表达水平均显著低于SASP组( $P < 0.05$ )。蛋白表达电泳图见图1,测定结果见表3。

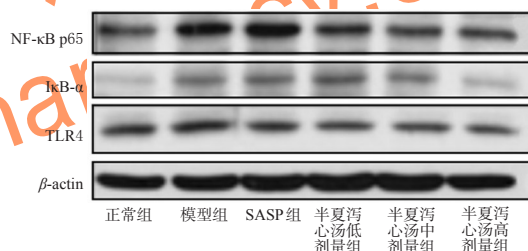


图1 各组大鼠结肠组织中NF-κB p65、IκB-α、TLR4蛋白表达的电泳图

Fig 1 Electrophoresis charts of NF-κB p65, IκB-α, TLR4 protein expressions in colon tissue of rats in each group

表3 各组大鼠结肠组织中NF-κB p65、IκB-α、TLR4蛋白表达水平测定结果( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Tab 3 Determination results of NF-κB p65, IκB-α, TLR4 protein expressions in colon tissue of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量, g/kg	NF-κB p65/β-actin	IκB-α/β-actin	TLR4/β-actin
正常组		0.32 ± 0.02	0.15 ± 0.03	0.25 ± 0.02
模型组		0.96 ± 0.09*	0.39 ± 0.04*	0.56 ± 0.05*
SASP组	0.3	0.89 ± 0.09**	0.33 ± 0.02**	0.40 ± 0.03**
半夏泻心汤低剂量组	3.9	0.71 ± 0.07** <sup>Δ</sup>	0.35 ± 0.03**	0.41 ± 0.05**
半夏泻心汤中剂量组	7.8	0.59 ± 0.04** <sup>Δ</sup>	0.24 ± 0.02** <sup>Δ</sup>	0.38 ± 0.03**
半夏泻心汤高剂量组	11.7	0.53 ± 0.02** <sup>Δ</sup>	0.19 ± 0.01** <sup>Δ</sup>	0.30 ± 0.01** <sup>Δ</sup>

注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,\*\* $P < 0.05$ ;与SASP组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$

Note: vs. normal group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, \*\* $P < 0.05$ ; vs. SASP group, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$

## 4 讨论

UC属于炎症性肠病范畴,流行病学调查显示其发病率呈逐年上升趋势,对患者生命健康及生活质量造成严重影响。目前普遍认为UC的发病原因与环境、遗传及免疫反应、炎症反应等因素有关,其中免疫因素在UC发病中起重要作用<sup>[6-7]</sup>。随着分子生物学技术的快速发展及对TLRs/NF- $\kappa$ B的研究,部分结果初步阐明通过抑制该通路中的NF- $\kappa$ B、TLR4等关键分子能阻断UC进展中过激的炎症反应,为治疗UC提供了新的契机<sup>[8]</sup>。

TLRs是机体先天免疫系统的主要调控因子,能识别并结合多种病原体相关分子,启动信号转导。TLR4是TLRs家族中最早发现的成员,主要通过识别脂多糖启动相关信号转导通路,促进NF- $\kappa$ B抑制蛋白激酶IKK的活化,最终激活NF- $\kappa$ B,调控炎症因子表达<sup>[9]</sup>。刘杰民等<sup>[10]</sup>研究表明,TLR4在正常人结肠黏膜组织中的表达量极低,而在结肠炎症黏膜中的表达量明显升高。该结果也再次证明了TLR4在UC发病中的重要作用。NF- $\kappa$ B是广泛存在于组织细胞内的核转录因子,能与基因启动子或增强子的I $\kappa$ B结合,启动许多炎症因子的基因转录调控,参与UC在内的多种炎症性疾病的发病。NF- $\kappa$ B属于Rel家族,主要由RelA p65、p50、p52, RelB及c-Rel 5个成员构成,其中RelA p65是其主要亚单位,具有明显的促炎活性。正常状态下,NF- $\kappa$ B与其抑制蛋白I $\kappa$ B- $\alpha$ 形成复合体,处于沉默状态,当细胞受到外界刺激时促使I $\kappa$ B- $\alpha$ 磷酸化后与NF- $\kappa$ B解离,NF- $\kappa$ B入核调控下游炎症因子的转录表达,促进炎症因子释放到胞质发生炎症反应<sup>[11]</sup>。

SASP是治疗UC患者常用的药物,其作用机制主要是通过改变肠道微生物体系以及黏膜内前列腺素的合成及电解质交换,最终实现抑制自然杀伤细胞、淋巴细胞及中性粒细胞和巨噬细胞,达到治疗的效果。

半夏泻心汤以半夏为君药,具有散结消痞、降逆止呕的作用;干姜、黄芩、黄连为臣药,具有温中散寒、苦寒泄热开痞之功效;其余药物为辅药;全方寒热并用以调节阴阳,辛苦并进以调其升降,补泻兼施以顾虚实。本研究结果显示,半夏泻心汤对UC大鼠结肠组织中NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B- $\alpha$ 、TLR4 mRNA及蛋白表达具有较好的抑制作用,且具有一定量效关系,其中半夏泻心汤高剂量组大

鼠结肠组织中NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B- $\alpha$ 、TLR4 mRNA及蛋白表达水平均显著低于SASP组,但仍然显著高于正常组。可见,半夏泻心汤能通过抑制TLR4的表达,减少I $\kappa$ B- $\alpha$ 的磷酸化降解,促使NF- $\kappa$ B与I $\kappa$ B- $\alpha$ 结合,抑制NF- $\kappa$ B的活化,进而减轻大鼠结肠炎症反应,发挥其治疗UC的作用。

## 参考文献

- [1] Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4/5):463-466.
- [2] 雷晓燕,崔梅花.溃疡性结肠炎的治疗进展[J]. *山东医药*, 2014,54(6):99-102.
- [3] 张海燕.半夏泻心汤治疗溃疡性结肠炎40例临床研究[J]. *亚太传统医药*, 2016,12(2):109-110.
- [4] 裴强伟,孙志翠,宋小莉,等.半夏泻心汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎疗效和安全性的系统评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012,18(14):290-294.
- [5] 柯雪帆,赵章忠,张玉萍,等.《伤寒论》和《金匱要略》中的药物剂量问题[J]. *上海中医药杂志*, 1983,8(12):36-38.
- [6] 杨泽云.溃疡性结肠炎的发病机制与治疗进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2015,8(30):180-181.
- [7] 周玲,唐文台,王钢.香菇多糖对溃疡性结肠炎大鼠的改善作用及其机制研究[J]. *中国药房*, 2016,27(22):3044-3047.
- [8] 李雅琳,郑海伦,王启之,等. Toll样受体4、核因子- $\kappa$ B通路在溃疡性结肠炎发病机制中的应用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2013,38(1):16-19.
- [9] Rashidian A, Muhammadnejad A, Dehpour AR, et al. Atorvastatin attenuates TNBS-induced rat colitis: the involvement of the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Inflammopharmacology*, 2016,24(2/3):109-118.
- [10] 刘杰民,蔺晓源,王敏,等.健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠血清TLR4及其蛋白表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2014,25(3):522-524.
- [11] 马天宇,富光明,俞腾飞.核因子- $\kappa$ B与溃疡性结肠炎相关性的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2014,34(5):307-309.

(收稿日期:2016-11-21 修回日期:2017-05-22)

(编辑:林静)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅