

丹参联合葛根对糖尿病眼病模型大鼠的协同作用

唐洪梅^{1*}, 柴玉娜², 涂星², 丘振文¹, 张庆业¹ (1. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510006)

中图分类号 R285; R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-0977-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.07

摘要 目的: 研究丹参联合葛根对糖尿病眼病模型大鼠的协同作用。方法: 腹腔注射链脲佐菌素-弗氏完全佐剂联合喂饲高脂饲料以复制大鼠糖尿病眼病模型。实验分为正常对照(等容生理盐水)组、模型(等容生理盐水)组、葛根(33 g/kg)组、葛根丹参(33 g/kg+33 g/kg)组, 灌胃给药, 每天2次, 连续15 d。于电镜下观察大鼠眼组织形态变化。分别灌胃葛根(33 g/kg)、葛根丹参(33 g/kg+33 g/kg), 给药0、10、20、30、45、60、90、120、240、360、480 min时取血, 高效液相色谱法测定大鼠血浆中葛根素的血药浓度。色谱柱为Diamonsil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-水(25:75, V/V), 检测波长为250 nm, 流速为1.0 ml/min, 柱温为25 ℃, 进样量为10 μl。以WinNonlin软件分析药动学参数。结果: 模型组大鼠眼组织视网膜细胞萎缩, 脉络膜血管增生、扩张、充血, 出现新生血芽, 内皮细胞核数目增多, 给药后上述病理状态均得到改善, 其中葛根丹参组改善情况优于葛根组。葛根素质量浓度在0.1~8.0 mg/ml范围内与其同标峰面积比值呈良好线性关系, 精密度试验RSD均小于3%, 稳定性试验RSD均小于4%, 回收率在86.02%~90.28%。葛根组与葛根丹参组AUC分别为(156.49±32.62)、(462.27±119.86) mg·min/L, c_{max}分别为1.426 5、1.986 2 mg/ml, t_{1/2}α分别为(9.62±1.59)、(10.07±2.11) min。结论: 丹参与葛根配伍, 可明显促进葛根素的体内吸收、分布, 减缓其消除, 促进葛根素在血液中的富集且能改善模型大鼠眼组织病变。丹参对葛根改善模型大鼠糖尿病眼病具有较好协同增效作用。**关键词** 葛根; 丹参; 糖尿病眼病; 协同增效; 药动学; 病理组织

Synergistic Effect of *Salvia miltiorrhiza* to Radix Puerarin in the Treatment of Diabetic Eye Disease Model Rats

TANG Hong-mei¹, CHAI Yu-na², TU Xing², QIU Zhen-wen¹, ZHANG Qing-ye¹ (1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study synergistic effect of *Salvia miltiorrhiza* to Radix Puerarin in the treatment of diabetic eye disease model rats. **METHODS:** Steptozotocin (STZ)-complete Freund's adjuvant (CFA) combined with high fat fodder were used to establish diabetic eye disease model. Model rats were divided into normal control group (constant volume of normal saline), model group (constant volume of normal saline), Radix Puerarin group (33 g/kg), *S. miltiorrhiza* and Radix Puerarin group (33 g/kg). They were given relevant medicine intragastrically twice a day for consecutive 15 days. The histopathologic changes of eyes were observed under TEM. They were given Radix Puerarin (33 g/kg+33 g/kg), *S. miltiorrhiza* and Radix Puerarin (33 g/kg) intragastrically; blood samples were collected 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360 and 480 min after medication. Plasma concentration of puerarin was determined by HPLC. The determination was performed on Diamonsil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm) column with mobile phase consisted of methanol-water (25:75, V/V) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 250 nm, and column temperature was 25 ℃. The sample size was 10 μl. The pharmacokinetic parameters were analyzed with WinNolin software. **RESULTS:** In model group, rats suffered from retinal cellular atrophy, chorioid vascular proliferation, dilatation and congestion, vascular bud, the increase of vascular endothelial cells nucleus; above symptoms were all improved after medication, and the improvement of *S. miltiorrhiza* and Radix Puerarin group was better than that of Radix Puerarin group. The linear range of puerarin were 0.1-8.0 mg/ml; RSD of precision test was lower than 3% and that of stability test was lower than 4%; recovery rates were 86.02% -90.28%. Pharmacokinetic parameters of Radix Puerarin group vs. *S. miltiorrhiza* and Radix Puerarin group were as follows: AUC were (156.49±32.62) mg·min/L vs. (462.27±119.86) mg·min/L; c_{max} were 1.426 5 mg/ml vs. 1.986 2 mg/ml; t_{1/2}α were (9.62±1.59) min vs. (10.07±2.11) min. **CONCLUSIONS:** The combination of *S. miltiorrhiza* and Radix Puerarin can promote the absorption and distribution of puerarin, slow down the elimination rate, and bring the enrichment of puerarin in the blood. In addition, eye tissue lesions can be improved. Compatibility of *S. miltiorrhiza* and Radix Puerarin show a synergistic effect on diabetic eye disease.

KEYWORDS Radix Puerarin; *Salvia miltiorrhiza*; Diabetic eye disease; Synergistic effect; Pharmacokinetics; Histopathologic tissue

*主任中药师, 教授, 博士研究生导师。研究方向: 中药新药开发与安全性评价。电话: 020-36588708。E-mail: tanghongmei2000@163.com

糖尿病眼病是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 易引起患者视力减退甚至失明, 是世界范围内重要的致盲性眼病^[1-2]。丹参与葛根在临床上都用于治疗心脑血管疾病, 葛根主要用

于缺血性心脑血管病、眼底病、内耳病等,丹参具有活血化痰、通脉养心的作用,两者配伍能起到较好的协同作用^[3-6]。但是,丹参对葛根治疗糖尿病眼病的促进作用尚不明确,本研究通过观察丹参对葛根有效成分葛根素在模型大鼠体内的含量变化及对模型大鼠眼组织形态的影响,寻找丹参葛根配伍治疗糖尿病眼病的理论依据。

1 材料

1.1 仪器

6410 Triple Quad LC/MS 系统,包括 G1311A 型四元泵、G1322A 型脱气泵、G1329A 型自动进样器、G1216A 型柱温箱,Mass Hunter 软件控制及数据处理系统(美国 Agilent 公司);BFC2000 型氮气吹干仪(北京八方世纪科技有限公司);2K15C 型高速离心机(美国 Sigma 公司);超低温冰箱(法国 Jouan 公司);涡旋振荡器(合肥艾本森科学仪器有限公司);TP1020 型自动脱水机、EG1140H 型石蜡包埋机(德国莱卡仪器公司);600 型透射电镜(日本 Hitachi 公司);2555 型生物显微镜(日本 Olympus 公司);乐康全微量血糖检测仪、血糖试纸(美国罗氏国际制药集团有限公司)。

1.2 药材

丹参、葛根均购自广州采芝林大药房,经笔者鉴定为真品。

1.3 药品与试剂

葛根素对照品(中国食品药品检定研究院,批号:753-200007);肝素(上海君创生物公司,批号:20130508,规格:150 u/mg);链脲佐菌素(STZ,美国 Sigma 公司);弗式完全佐剂(CFA,美国 Gibco Brl 公司);乙腈(色谱纯,美国默克公司);其余试剂均为分析纯。

1.4 动物

SPF 级 SD 大鼠,5 周龄,♂,由广州中医药大学实验动物中心提供[实验动物使用许可证号:SCXK(粤)2013-0020]。饲养环境:明暗各 12 h,温度 20~24 ℃,相对湿度:50%~70%。

2 方法

2.1 药效学研究

2.1.1 溶液的制备 (1)葛根提取液的制备:将葛根干燥粉碎成粗粉,称取 500 g,加水煎煮 2 次,第 1 次加入 10 倍量水煎煮 1.5 h,第 2 次加 6 倍量水煎煮 1 h,合并煎液,滤过,滤液浓缩至 2 g/ml,贮藏,备用。(2)葛根丹参提取液的制备:称取葛根、丹参粗粉各 250 g,按“2.1.1(1)”项下方法制备葛根丹参提取液,葛根、丹参质量浓度均为 2 g/ml,贮藏,备用。

2.1.2 复制模型与分组、给药 40 只 SD 大鼠随机均分为 4 组,即正常对照(等容生理盐水)组、模型(等容生理盐水)组、葛根(33 g/kg)组、葛根丹参(33 g/kg+33 g/kg)组。ig 给药,每天 2 次,连续 15 d。大鼠每周 1 次,连续 3 周 ip STZ(30 mg/kg, pH4.2 柠檬酸钠缓冲液制备成 0.1%,过 0.22 μm 微孔滤膜,现配现用),ip STZ 第 2 天 ip 等剂量 CFA,正常对照组 ip 等容柠檬酸钠缓冲液。每周测定餐后血糖 1 次,血糖持续升高后喂饲高脂饲料(15%蔗糖、4%胆固醇、0.3%胆酸盐、10%猪油、10%蛋黄粉、61%基础饲料),正常对照组大鼠喂饲基础饲料。以餐后血糖值 ≥16.0 mmol/L 且 <20.0 mmol/L 为模型复制成功。

2.1.3 形态学观察 末次给药第 2 天,将大鼠脱颈椎处死,剥离眼球,置于 10% 福尔马林中固定,制作石蜡切片,HE 染色,置于电镜下观察其组织形态变化。

2.2 药动学研究

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Diamonsil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(25:75, V/V);检测波长:250 nm;流速:1.0 ml/min;柱温:25 ℃,进样量:10 μl。

2.2.2 溶液的制备 (1)对照品溶液的制备:精密称取于五氧化二磷干燥器中干燥至恒质量的葛根素对照品 10 mg,置 10 ml 量瓶中,加甲醇溶解并定容至刻度,制备成质量浓度分别为 0.1、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 mg/ml 的对照品溶液,4 ℃ 贮藏,备用。(2)内标溶液的制备:精密称取于五氧化二磷干燥器中干燥至恒质量的 4-羟基苯甲酸 0.3 g,置 10 ml 量瓶中,加甲醇-5% 冰醋酸(1:4, V/V)溶解并定容至刻度,摇匀即得质量浓度为 30 g/L 的内标溶液,4 ℃ 贮藏,备用。(3)质控样品的制备:分别取不同质量浓度的对照品溶液 10 μl 与内标液 10 μl,置 100 μl 空白血浆中,得质量浓度为 0.1、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 mg/ml 的血浆样品,-20 ℃ 贮藏,备用。

2.2.3 血浆样品的处理 取血(含活血)样品置于肝素处理晾干的离心管中,以离心半径为 8 cm、3 000 r/min 离心 15 min,分离得血浆,-20 ℃ 贮藏,备用。取血浆 100 μl,依次加入甲醇 25 μl、对羟基苯甲酸溶液 25 μl,涡旋混合 1 min,然后加入甲醇 1.0 ml 涡旋 3 min,以离心半径为 8 cm、10 000 r/min 离心 15 min,取上清液在 50 ℃ 氮气吹干,残渣以甲醇-水(25:75, V/V)复溶,以离心半径为 8 cm、10 000 r/min 离心 10 min,取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜,10 μl 进样。

2.2.4 方法学考察 (1)专属性考察:分别取 0.2 ml 空白血浆、0.2 ml 空白血浆+对照品+内标、0.2 ml 给药后大鼠血浆样品,按“2.2.3”项下方法处理样品后,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定。结果表明,葛根素的保留时间约为 19.23 min,内标对羟基苯甲酸的保留时间约为 10.74 min,血浆中所含的内源性物质不干扰被测物和内标的测定,且二者峰形良好。理论板数不低于 3 000。色谱见图 1。

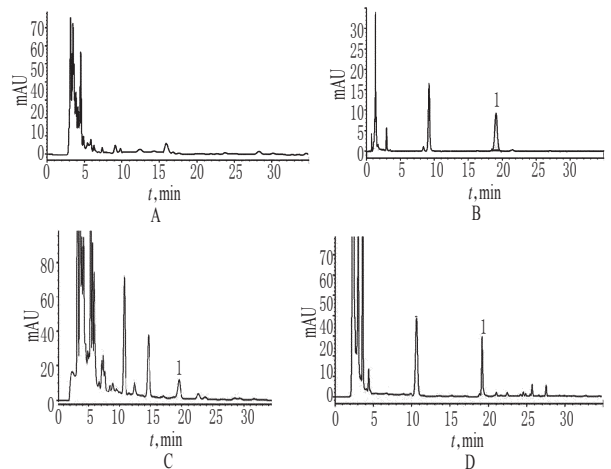


图1 高效液相色谱图

A.空白血浆;B.葛根素对照品;C.葛根组含药血样(120 min);D.葛根丹参组含药血样(120 min);1.葛根素

Fig 1 HPLC chromatograms

A.blank plasma;B.puerarin control;C.blood sample of Radix Puerarin group(120 min);D.blood sample of *S. miltiorrhiza* and Radix Puerarin group(120 min);1.puerarin

(2)标准曲线的制备:按“2.2.2(1)”项下方法制备对照品系列溶液,按“2.2.3”项下方法处理,按“2.2.1”项下色谱条件进样测

定。以葛根素质量浓度(x)为横坐标,待测物与内标峰面积比为纵坐标(y),进行线性回归,得回归方程为 $y=1.5653x+0.2576$ ($r=0.9998$)。结果表明,葛根素质量浓度在0.1~8.0 mg/ml范围内与待测物同内标峰面积比值呈良好线性关系。(3)精密度的试验:按“2.2.2(3)”项下方法制备高、中、低质量浓度(8.0、2.0、0.5 mg/ml)的质控样品5份,按“2.2.3”项下方法处理,按“2.2.1”项下色谱条件测定日内精密度(5次)、日间精密度(5 d)。结果,高、中、低质量浓度质控样品日内精密度RSD分别为2.42%、1.42%、1.03%;日间精密度RSD分别为2.92%、1.71%、1.27%,表明仪器的精密度良好。(4)绝对回收率试验:取“2.2.4(3)”项下高、中、低质量浓度质控样品5份,按“2.2.3”项下方法处理,按“2.2.1”项下色谱条件测定峰面积。取上述未处理的血浆样品直接进样,测定峰面积。以两峰面积之比计算质控样品的回收率,高、中、低质量浓度质控样品的绝对回收率分别为86.02%、87.74%、90.28%。(5)稳定性试验:取“2.2.4(3)”项下高、中、低质量浓度的质控样品各5份,置于室温贮藏(25℃),24 h后测定,考察血浆样品的常温短期稳定性;取“2.2.4(3)”项下高、中、低质量浓度的质控样品各5份,冷冻贮藏于-20℃,24 h后测定,考察血浆样品的低温短期稳定性;取“2.2.4(3)”项下高、中、低质量浓度的质控样品各5份,冷冻贮藏于-20℃,在室温中充分解冻,然后再次冷冻,每次间隔8 h,重复3个冻融周期后测定,考察血浆样品的3周期冻融稳定性。结果,上述3个试验RSD分别为2.76%、1.10%、3.96%,表明葛根素在血浆样品中稳定性良好。

2.2.5 大鼠药动学测定 12只模型大鼠实验前禁食12 h,自由饮水,均分为2组,即葛根(33 g/kg)组、葛根丹参(33 g/kg+33 g/kg)组,分别于给药10、20、30、45、60、90、120、240、360、480 min后从大鼠眼底静脉丛取血0.5 ml,按“2.2.3”项下方法处理后进行测定,计算大鼠血浆中葛根素质量浓度,制备葛根素在各时间点的浓度-时间曲线。数据以WinNonlin软件进行处理分析。

3 结果

3.1 大鼠眼组织与视网膜切片

正常对照组大鼠视网膜表面光滑,各层组织结构清晰,神经细胞未见变性、萎缩等改变;脉络膜血管未见增生,未见脉络膜新生血管芽突破内界膜;晶体及角膜未见明显病变。模型组大鼠视网膜外颗粒层细胞轻度萎缩,较正常对照组稍变薄;脉络膜小血管增生、扩张、充血,可见突破内界膜的新生血管芽,突破内界膜的内皮细胞核数明显增多;晶体及角膜未见明显病变。葛根组大鼠脉络膜局部小血管轻度充血,突破内界膜的内皮细胞核数增多,新生血芽减少,视网膜基本恢复正常;晶体及角膜未见明显病变。葛根丹参组大鼠脉络膜局部小血管充血现象减少,突破内界膜的内皮细胞核与新生血芽基本消失,视网膜基本恢复正常;晶体及角膜未见明显病变。大鼠眼组织与视网膜切片见图2、图3。

3.2 大鼠药动学结果

大鼠ig葛根提取液和葛根丹参提取液后,葛根素的浓度-时间曲线符合开放二室模型。葛根丹参组 c_{max} 、AUC均高于葛根组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明丹参联合葛根用药,能促进葛根素的吸收。与葛根组比较,在分布过程中,葛根丹

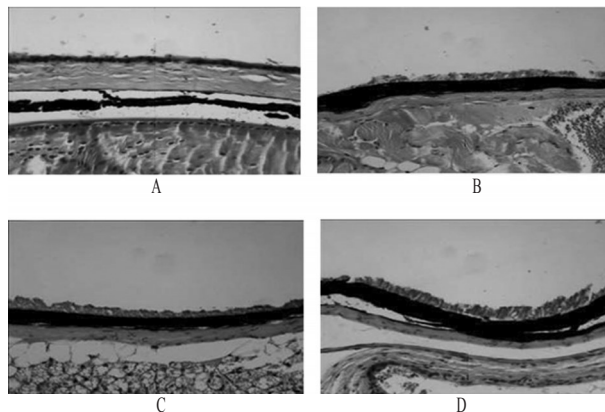


图2 大鼠眼组织切片(HE染色,200×)

A.正常对照组;B.模型组;C.葛根组;D.葛根丹参组

Fig 2 Eye tissue image of rats(HE staining,200×)

A.normal control group; B.model group; C.Radix Puerarin group; D.S. miltiorrhiza and Radix Puerarin group

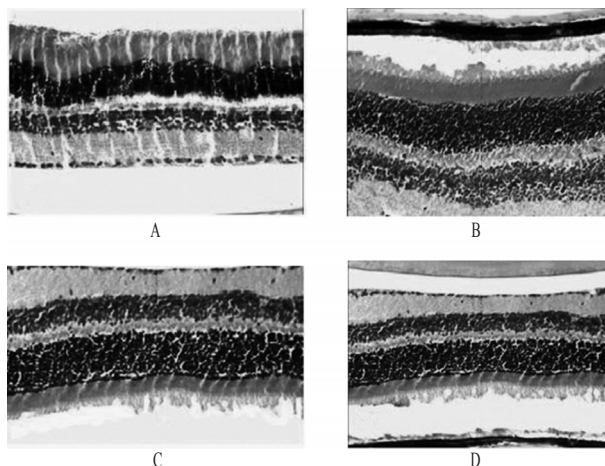


图3 大鼠视网膜切片(HE染色,400×)

A.正常对照组;B.模型组;C.葛根组;D.葛根丹参组

Fig 3 Retina image of rats(HE staining,400×)

A.normal control group; B.model group; C.Radix Puerarin group; D.S. miltiorrhiza and Radix Puerarin group

参组的 $t_{1/2\alpha}$ 降低, $V/F(C)$ 减小,差异有统计学意义($P<0.05$),表明丹参联合葛根能加快葛根素在大鼠体内的分布且促进葛根素在血液中富集,增加血药浓度;在代谢和排泄过程,葛根丹参组的CL(S)减小, $t_{1/2\beta}$ 延长,差异有统计学意义($P<0.05$),说明丹参与葛根配伍能减缓葛根素在大鼠体内的消除速率,从而延长葛根素的体内作用时间,起到长效的目的。浓度-时间曲线见图4;药动学参数见表1。

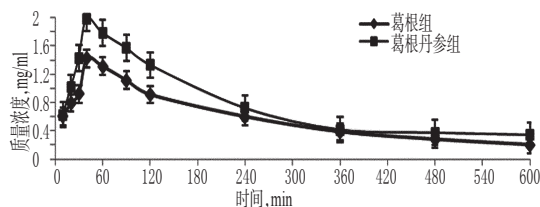


图4 浓度-时间曲线($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig 4 Plasma concentration-time curve of puerarin ($\bar{x} \pm s, n=6$)

表1 药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)Tab 1 Kinetic parameters of puerarin($\bar{x} \pm s, n=6$)

药动学参数	数值	
	葛根组	葛根丹参组
$t_{1/2\alpha}, \text{min}$	14.13 ± 2.17	7.30 ± 3.63*
$t_{1/2\beta}, \text{min}$	111.45 ± 32.73	376.14 ± 89.67*
$t_{1/2k\alpha}, \text{min}$	9.62 ± 1.59	10.07 ± 2.11
$c_{\text{max}}, \text{mg/ml}$	1.426 5	1.986 2
$t_{\text{peak}}, \text{min}$	30	40
$CL(S), \text{L}/(\text{min} \cdot \text{kg})$	1.43 ± 0.61	0.55 ± 0.18*
$V/F(C), \text{L/kg}$	216.23 ± 52.71	89.62 ± 23.39*
$AUC, \text{mg} \cdot \text{min/L}$	156.49 ± 32.62	462.27 ± 119.86*

4 讨论

糖尿病眼病并发症临床主要表现为视网膜病变和白内障,其中增殖型视网膜病变是致盲的主要原因,约占视网膜病变的60%^[7],目前临床上尚无特效治疗药物,醛糖还原酶抑制剂的使用备受争议^[8-9]。而动物模型在研究疾病的发生机制及治疗作用机制上具有重要的作用^[10]。笔者前期曾以STZ联合高脂饲料法诱导糖尿病大鼠模型,发现复制的模型能较好的反映出模型动物脑、肾、脂肪、胰腺的改变,未见眼组织形态变化^[11]。故本研究根据李璇等^[12-13]所采用的STZ-CFA加高脂饲料复制大鼠糖尿病眼病模型,发现该模型能较好的反映出大鼠视网膜病变的特征,但是尚未见晶体及角膜的病变。

本研究从药动学和药效学两个角度观察丹参对葛根素的协同作用。结果表明,丹参与葛根配伍后能明显增加葛根素AUC,提高 c_{max} ,降低 $t_{1/2\alpha}$,延长 $t_{1/2\beta}$,说明丹参能够促进葛根素在大鼠体内的吸收过程,加快其体内分布,且可延缓其代谢和排泄,从而达到提高其生物利用度并延长药物在大鼠体内的作用时间的目的,以保证葛根“升精以养”和“输肌以散”之功效起到较好的协同增效作用。有报道葛根和丹参合用可以治疗视网膜静脉阻塞(RVO)^[14],本研究结果也证实了葛根和丹参配伍使用能够较好的清除糖尿病眼病并发症引起的视网膜血管增殖,减少脉络膜局部小血管充血,且二者联用具有较好的协同作用。但是二者配伍后,丹参和葛根主要活性成分之间的药物是如何发生相互作用及相关的机制尚不明确,尚待进一步研究。

参考文献

- [1] 陈亮,刘天亮.糖尿病眼病的药物治疗及其预防[J].药物流行病学杂志,2010,19(3):176.
- [2] 高云.糖尿病眼病发展趋势分析与干预对策[J].中国医药导刊,2010(5):873.
- [3] 任晋生,罗兴洪.葛根和丹参联合用药的研究进展[J].山西中医学院学报,2006,7(3):51.
- [4] 吕景山.施金墨对药[M].北京:人民军医出版社,2011:154.
- [5] 文颖娟,邓中甲.葛根与丹参配伍探析[J].陕西中医学院学报,2011,33(6):96.
- [6] 冯英,王明英.复方丹参及葛根注射液治疗缺血性眼病疗效观察[J].医学检验与临床,2006,17(6):86.
- [7] Kowluru RA, Emgerman RL, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimented galac-2-tosemia prevention by amino guanidine [J]. *Curr Eye Res*, 2000, 21(7):814.
- [8] 刘英华,张荣欣,郑子新,等.糖醛还原酶抑制剂筛选模型的建立[J].军医进修学院学报,2007,28(3):193.
- [9] 孙华君,刘少明.5- α 还原酶抑制剂临床研究进展[J].世界临床药物,2006,27(2):95.
- [10] 赵新超,关景丽,高培平.醛糖还原酶抑制剂筛选模型的研究进展[J].中国医院药学杂志,2011,31(21):1813.
- [11] 涂星,卢映,唐洪梅,等.葛根水煎液对实验型糖尿病大鼠脑、肾、脂肪、胰腺组织的影响[J].中国医院药学杂志,2013,33(16):27.
- [12] 李璇,韩冰,孙晓玉,等.链佐星-弗式完全佐剂制作大鼠糖尿病眼病并发症模型[J].中国药理学与毒理学杂志,2005,19(2):146.
- [13] 韩冰,李璇,梁国强,等.STZ-CFA加饲高脂诱导的糖尿病大鼠模型及其眼病特点[J].眼科新进展,2005,25(4):328.
- [14] 蔡善安.葛根、丹参治疗视网膜静脉阻塞[J].现代中西医结合杂志,2001,10(20):1979.

(收稿日期:2014-01-09 修回日期:2014-02-15)

国家卫生和计划生育委员会再次召开人感染H7N9禽流感医疗救治工作会议

本刊讯 国家卫生和计划生育委员会(以下简称国家卫生计生委)医政医管局于2014年2月13日在南京市召开了人感染H7N9禽流感医疗救治工作会议。国家卫生计生委副主任马晓伟出席会议并讲话。

2014年报告人感染H7N9禽流感病例的10个省(区、市)卫生计生委(卫生厅)代表汇报了人感染H7N9禽流感疫情防控和医疗救治工作情况。马晓伟传达了党中央、国务院领导同志和李斌主任关于做好人感染H7N9禽流感医疗救治工作的批示精神,总结了当前人感染H7N9禽流感疫情的主要特点,肯定了各地在医疗救治工作上取得的阶段性成果,要求各地进一步提高对做好人感染H7N9禽流感疫情防控和医疗救治工

作重要性的认识,坚决贯彻党中央、国务院和国家卫生计生委的决策部署,在当地联防联控工作机制的领导下,进一步加大力度做好人感染H7N9禽流感医疗救治工作。要坚持关口前移,重心下沉,将检测试剂和抗病毒药物及时、足量配备到医疗机构,落实“早发现、早报告、早诊断、早治疗”;按照“集中患者、集中专家、集中资源、集中救治”原则,积极救治重症患者;针对聚集性病例增加的情况,加强流感病例监测和临床流行病学、病原学等研究力度,及时总结疫情防控和医疗救治经验,为科学防治奠定基础,适时启动疫苗研制工作;继续加强与情关注和舆论引导,引导公众科学、理性地应对疫情,通过多种形式开展健康教育,提高公众自我保护意识和能力。