

抗抑郁药在胃溃疡模型中的抗溃疡作用

宋江兰,王雅静,朱祥路*

(贵州医科大学精神病学教研室,贵州 贵阳 550004)

*通信作者:朱祥路,E-mail:1935323718@qq.com)

【摘要】 随着社会文明的进步和生活节奏的加快,心理因素和社会因素越来越受到人们的关注,医学模式也由“生物医学模式”转变为“生物-心理-社会模式”。消化性溃疡属于典型的心身疾病,与焦虑、抑郁密切相关。消化性溃疡的发病率和致死率越来越高,已成为消化系统最主要的疾病之一。实验研究表明,抗抑郁药可以在不同的溃疡模型中产生抗溃疡活性。本文通过综述抗抑郁药的抗溃疡机制,为消化性溃疡的治疗提供参考。

【关键词】 消化性溃疡;抗抑郁药物;抗溃疡作用

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.02.022

Anti-ulcer effect of antidepressants in gastric ulcer model

Song Jianglan, Wang Yajing, Zhu Xianglu*

(Psychiatry Department of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

*Corresponding author: Zhu Xianglu, E-mail: 1935323718@qq.com)

【Abstract】 With the progress of social civilization and the acceleration of the pace of life, disease related psychological factors and social factors attracted more and more attention. The medical model changed from the "biomedical model" to the "biological-psychological-social model". Peptic ulcer is a typical psychosomatic disease closely related to anxiety and depression. The prevalence of peptic ulcer was rising and had become a significant public health concern. Recent studies showed that antidepressants can produce anti-ulcer activity in different ulcer models. This article reviewed the anti-ulcer mechanism of antidepressants and attempted to provide a more sufficient theoretical basis of peptic ulcer treatment.

【Keywords】 Peptic ulcer; Antidepressants; Anti-ulcer effect

消化性溃疡主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡,是一多发病、常见病。近年来的实验与临床研究表明^[1],胃酸分泌过多、幽门螺杆菌感染和胃黏膜保护作用减弱是引起消化性溃疡的主要原因。胃排空延缓、胃肠肽的作用、药物因素、环境和精神因素等,都与消化性溃疡的发生有关。慢性应激状态已对人类健康产生严重影响,与应激相关的疾病已成为重大的公共卫生问题^[2]。最常见的应激相关的消化系统疾病包括应激性溃疡和肠易激综合症^[3]。Guldahl等^[4]观察到大多数溃疡患者伴有抑郁症状和精神疾病。Lim等^[5]的一项横断面研究显示,消化性溃疡的总体患病率为1.58%,且消化性溃疡与焦虑障碍的关系并不随着尼古丁依赖或酒精使用的减少而减弱。在调整生活方式、医疗及环境因素后,心理健康问题与消化性溃疡的风险增加仍存在关联^[6]。20世纪50年代以来,抗抑郁药物已被用于几种非精神病适应症^[7]。抗抑郁药在胃溃疡中的保护作用也通过不同的胃溃疡模型得到验证^[8]。本文通过对溃疡发病机制的阐述,综述抗抑

郁药的抗溃疡作用,为基础研究与临床治疗消化性溃疡提供参考。

1 消化性溃疡的病理机制

1.1 吲哚美辛诱导溃疡

非甾体类抗炎药(NSAIDs)是临床广泛应用的一类药物,具有解热、消炎、镇痛作用。但NSAIDs的长期使用会引起消化系统损害,如溃疡或胃出血甚至胃穿孔^[9]。NSAIDs诱导溃疡的机制较复杂,涉及前列腺素(PG)介导和独立机制。NSAIDs抑制环氧合酶(COX)的表达,含2个亚型,COX-2主要具有促炎作用,引起发热和疼痛;COX-1调控PG的合成,涉及胃肠道保护、凝血、肾血流动力学等^[10]。前列腺素通过刺激碳酸氢盐和黏液的分泌,对维持黏膜的血流有重要的保护作用^[11]。NSAIDs在黏膜细胞中积累会引起线粒体损伤,线粒体氧化应激导致氧自由基(ROS)过量产生,中性粒细胞浸润,上调促炎细胞因子的表达,它被认为是NSAIDs损伤胃肠道的重要的独立通路^[12]。目前ROS对消化道的调控成为研究热点,如超氧化物和羟自由基能够造

成细胞膜、DNA、线粒体等损伤,严重影响生物体细胞膜、线粒体及抗氧化系统的功能^[13]。在常用的 NSAIDs 中,吲哚美辛是非选择性环氧合酶抑制剂,具有较高的胃肠道损伤风险^[14]。吲哚美辛通过线粒体乌头酸酶的失活诱导自由基生成,产生游离铁,生成更多的线粒体 ROS,导致线粒体功能障碍和氧化应激^[15]。因此,胃黏膜病变过程中氧化应激增加的主要机制可能是活性氧的过度生成导致脂质过氧化。降低脂质过氧化介导的氧化应激可能是预防和治疗消化性溃疡的有效策略。

1.2 水浸束缚应激诱导溃疡

应激性溃疡是指休克、创伤、手术后和严重全身性感染时发生的急性胃黏膜病变,近年来发病率增高。其发病原因被认为是多方面的,目前尚未完全阐明。为研究创伤、手术等引起的急性胃溃疡发病机制,水浸束缚应激(CRS)模型已广泛应用于动物应激诱导急性胃黏膜损伤的实验^[16]。Das 等^[17]研究显示,ROS 在胃黏膜损伤的病理过程中起着重要作用。ROS 参与了胃黏膜急性溃疡病变,是应激性溃疡形成的机制之一,氧化应激会导致各种条件的发生,致使 ROS 的产生或抗氧化能力降低^[18]。因此,清除这些自由基可能有助于胃溃疡愈合。

2 溃疡病变与氧化应激的关系

大多数溃疡病因不明,但发病过程中的生理病理条件相似^[19]。吲哚美辛和应激诱导的胃溃疡病理机制均提示 ROS 水平的升高。ROS 和膜内的多种不饱和脂肪酸结合形成丙二醛(MDA)等脂质过氧化物可引起组织细胞的损害。抗氧化酶在保护胃组织抵抗氧化应激中发挥着重要作用,抗氧化酶降低和脂质过氧化被认为是氧化应激程度的可靠的生物标志物^[20]。正常情况下,机体存在的抗氧化系统如超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及过氧化氢酶(CAT),可及时清除体内少量生成的 ROS,防止组织损伤。当 ROS 生成量超过机体清除能力时,即可造成组织损伤。SOD、CAT、GSH-Px 含有量的高低反映了机体清除自由基能力的强弱,提高抗氧化酶的活性,即可以有效预防组织损伤的发生和发展。

2.1 氧化参数分析

MDA 是 ROS 攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸

形成的脂质过氧化物,脂质过氧化物是许多病理状态的关键介质^[21],可引起蛋白质变性和交联,使 DNA 损伤、酶活,损害细胞及细胞膜^[22]。测定组织的 MDA 含量,可反映体内脂质氧化的程度、机体细胞受自由基攻击的严重性以及细胞损伤的程度^[23]。

过氧化脂(LPO)为脂质氧化的标记物。SOD 将活性超氧化物自由基转化为 H_2O_2 ,如果不被 CAT 清除,则会产生羟基自由基引起 LPO^[24]。LPO 的调控可能在消化性溃疡的发病机制中起着关键作用^[25]。

髓过氧化物酶(MPO)是由中性粒细胞、单核细胞分泌的酶。组织中 MPO 水平升高可能提示中性粒细胞在炎症部位积聚,中性粒细胞的激活会导致过度产生超氧自由基和羟自由基,游离 ROS 与 MPO 的反应,会产生引起组织损伤的次氯酸等有害物质^[26]。

2.2 抗氧化参数分析

SOD 是存在于生物体内的一种抗氧化酶,是参与抵御脂质过氧化的第一道抗氧化防线,其活性可反映机体自由基清除能力^[27]。SOD 能特异性清除超氧阴离子,催化超氧化物自由基分解成 H_2O_2 ,进而在 CAT 作用下分解成 H_2O 和 O_2 ;还具有保护细胞 DNA、蛋白质与细胞膜的功能^[28]。

CAT 是生物机体内一种酶类清除剂,可促使 H_2O_2 分解为氧分子和水,清除体内的过氧化氢,从而使细胞免于遭受 H_2O_2 的毒害,是生物防御体系的关键酶之一。

谷胱甘肽(GSH)是一种内源性抗氧化剂,在维持黏膜完整性方面起着重要作用^[29]。GSH 与 H_2O_2 和有毒氧自由基反应,保护细胞免受伤害^[29]。超氧化物通过 SOD 转化为 H_2O_2 , H_2O_2 依次通过 CAT 或 GSH-Px 转化为水和氧分子。在组织中,GSH 及其相关酶是细胞内抗氧化应激保护机制的重要组成部分。

NO 是维持胃黏膜完整性的重要内源性因子之一^[30]。它由 NO 合成酶(NOS)产生,可以通过抑制组胺的释放而减少胃酸分泌,调节胃黏膜血流量,抑制中性粒细胞的浸润,减轻应激性胃黏膜损伤,同时,NO 能减少脂质过氧化^[31]。

3 抗抑郁药的抗溃疡作用机理

3.1 米氮平

米氮平由 FDA 批准用于治疗抑郁症,是中枢突触前 α_2 肾上腺素能受体拮抗剂,可增加去甲肾上腺素(NE)的释放,同时能阻断中枢 5-HT₂ 和 5HT₃ 受体。ROS 介导的脂质过氧化是吡啶美辛/水浸抑制诱导胃损伤的重要因素^[32]。在吡啶美辛诱导的胃溃疡实验中,吡啶美辛组大鼠存在 SOD 和 GSH 水平下降、MDA 和 MPO 水平升高的氧化还原失衡状态,研究显示^[33]米氮平可调控氧化参数,对胃黏膜进行保护。Bilici 等^[33]以法莫替丁为阳性对照,结果显示 15 和 30 mg/kg 的米氮平有助于降低胃溃疡发生率,60 mg/kg 时完全预防了吡啶美辛引起的溃疡。Ji 等^[34]研究显示,米氮平通过增加细胞外 NE 和血清素水平,减轻了吡啶美辛及水浸束缚应激诱导的胃溃疡黏膜损伤。El - Awdan 等^[35]也得出 10 mg/kg 的米氮平预处理可改善吡啶美辛引起的大鼠胃溃疡损伤。米氮平对胃的保护作用可能是通过上调 GSH、降低 MDA 的抗氧化作用和减少肿瘤坏死因子 - α (TNF - α) 和白细胞介素 - 10 (IL - 10) 介导的。

3.2 氟伏沙明

氟伏沙明为选择性 5 - 羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),可以抑制 CYP1A2 酶,CYP1A2 酶可产生 ROS^[36],即氟伏沙明的抗溃疡作用可能与抑制 CYP1A2 酶有关。研究显示^[37],吡啶美辛不仅通过抑制 PG 合成,还通过影响 GSH、NO、MPO 和 MDA 水平等导致胃损伤。Dursun 等^[37]研究显示,与吡啶美辛组相比,氟伏沙明和雷尼替丁组大鼠胃组织中的 GSH 和 NO 水平更高,MPO 和 MDA 的水平更低。氟伏沙明的抗溃疡作用呈剂量依赖性。Elsaed 等^[38]探讨了氟伏沙明在冷约束应激法诱导的胃溃疡模型中的抗溃疡机制,氟伏沙明通过减少黏膜萎缩、促进腺体再生和抑制氧化应激(SOD 和 CAT 水平平均升高,LPO 水平明显下降)增强黏液分泌来发挥胃保护作用。

3.3 西酞普兰

西酞普兰是 SSRIs 类药物。在 CRS 模型中,西酞普兰(10 mg/kg)具有显著的胃保护作用^[39]。下

丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质(HPA)轴对维持体内平衡有重要作用,应激激活 HPA 轴产生兴奋,导致肾上腺皮质酮增加^[40]。HPA 轴在中心水平由下丘脑室旁核(PVN)调节,应激刺激 PVN 引起胃黏膜血流减少^[41],导致自由基生成。应激也会通过抑制细胞质 SH、PG、NO 和 K - ATP 的开放而引起胃损伤。在 CRS 模型中,由于炎症反应,黏液分泌减少,微血管通透性增加。使用西酞普兰 2 周后,皮质酮和亚硝酸盐水平降低,减少了脂质过氧化,微血管通透性增加,提高了己糖胺和 PGE2 水平。西酞普兰的胃保护活性可能是由内源性 NO、SH、PG 和 K - ATP 通道开放介导的,表明西酞普兰的抗溃疡作用是通过多种途径实现的。

3.4 丙咪嗪

Berardi 等^[42-44]研究显示,三环类抗抑郁药物通过减少肥大细胞的组织胺分泌、抑制胃酸分泌、阻断白三烯受体而产生抗溃疡作用。将三环类抗抑郁药丙咪嗪应用于吡啶美辛所致胃溃疡大鼠结果显示^[45],与对照组相比,丙咪嗪可降低基础酸的分泌,增加胃黏液分泌和胃黏液细胞计数,且使 MDA 水平呈剂量依赖性降低,提高 CAT、SOD 活性。丙咪嗪通过减少胃酸分泌、增强细胞保护和抗氧化作用实现抗溃疡活性。

3.5 吗氯贝胺

吗氯贝胺是一种选择性单胺氧化酶 - A 抑制剂(MAO - A)。与其他单胺氧化酶抑制剂相比,它不会导致酪胺中毒,因此被认为是一种安全的药物。Albayrak 等^[46]对吡啶美辛所致溃疡的大鼠为模型进行实验,结果显示 20、40、80 和 150 mg/kg 剂量的吗氯贝胺均能减轻胃组织损伤。吗氯贝胺通过增加 GSH、NO 和 SOD 活性、降低胃组织 MDA 水平和 MPO 活性而发挥抗溃疡作用。

4 总结与展望

综上所述,抗抑郁药物与传统治疗消化性溃疡药物(H₂受体阻滞剂、质子泵抑制剂等)的对照中,抗抑郁药治疗消化性溃疡是有效的,不同抗抑郁药可通过抗氧化、抗炎、抑酸、细胞保护等多个途径发挥不同程度的抗溃疡作用。消化性溃疡作为心身疾病,与抑郁症共病率也呈上升趋势,临床上单用抑酸

护胃药物效果不佳,提示有必要采用“生物-心理-社会模式”联合抗抑郁药治疗消化性溃疡。本文总结了目前常用抗抑郁药治疗消化性溃疡的作用和机制,对于消化性溃疡共病抑郁症是否有共同的神经生物学机制,是否能一药多用提高治愈率,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 杜彦彦, 朱祥路. 抗抑郁药在消化性溃疡中的应用[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(6): 579 - 582.
- [2] Zhang S, Xu Z, Gao Y, et al. Bidirectional crosstalk between stress - induced gastric ulcer and depression under chronic stress [J]. Plos One, 2012, 7(12): e51148.
- [3] 陈胜良. 消化心身疾病常见临床表现的分类及处置对策[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(9): 579 - 582.
- [4] Guldahl M. The effect of trimipramine (Surmontil r) on masked depression in patients with duodenal ulcer. A double - blind study [J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 1977, 43: 27 - 31.
- [5] Lim WY, Subramaniam M, Abdin E, et al. Peptic ulcer disease and mental illnesses[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2014, 36(1): 63 - 67.
- [6] Lee YB, Yu J, Choi HH, et al. The association between peptic ulcer diseases and mental health problems: a population - based study: a STROBE compliant article[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(34): e7828.
- [7] Olden KW. The use of antidepressants in functional gastrointestinal disorders: new uses for old drugs[J]. CNS Spectr, 2005, 10(11): 891 - 896.
- [8] 郑婵, 朱祥路. 新型抗抑郁药物在胃溃疡动物模型中的研究分析[J]. 医学信息, 2016, 29(11): 205 - 206.
- [9] Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti - inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors[J]. Pharmacol Rep, 2007, 59(3): 247 - 258.
- [10] Melcarne L, García - Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID - associated peptic ulcer disease[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10(6): 723 - 733.
- [11] Antonisamy P, Arasu MV, Dhanasekaran M, et al. Protective effects of trigonelline against indomethacin - induced gastric ulcer in rats and potential underlying mechanisms[J]. Food Funct, 2016, 7(1): 398 - 408.
- [12] Soliman NA, Zineldeen DH, Katary MA, et al. N - acetylcysteine a possible protector against indomethacin - induced peptic ulcer: crosstalk between antioxidant, anti - inflammatory, and antiapoptotic mechanisms[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2017, 95(4): 396 - 403.
- [13] 陈群, 乐国伟, 施用晖, 等. 半胱胺对吡啶美辛诱发的大鼠胃粘膜溃疡的保护与抗氧化研究[J]. 河北农业大学学报, 2007, 30(6): 86 - 89.
- [14] Süleyman H, Akçay F, Altinkaynak K. The effect of nimesulide on the indomethacin - and ethanol - induced gastric ulcer in rats [J]. Pharmacol Res, 2002, 45(2): 155 - 158.
- [15] Sinha K, Das J, Pal PB, et al. Oxidative stress: the mitochondria - dependent and mitochondria - independent pathways of apoptosis[J]. Arch Toxicol, 2013, 87(7): 1157 - 1180.
- [16] Aboubakr EM, Taye A, El - Moselhy MA, et al. Protective effect of hydrogen sulfide against cold restraint stress - induced gastric mucosal injury in rats[J]. Arch Pharm Res, 2013, 36(12): 1507 - 1515.
- [17] Das D, Banerjee RK. Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration[J]. Mol Cell Biochem, 1993, 125(2): 115 - 125.
- [18] Suzuki H, Nishizawa T, Tsugawa H, et al. Roles of oxidative stress in stomach disorders[J]. J Clin Biochem Nutr, 2011, 50(1): 35 - 39.
- [19] Mózsik G, Jávör T. A biochemical and pharmacological approach to the genesis of ulcer disease. I. A model study of ethanol - induced injury to gastric mucosa in rats[J]. Dig Dis Sci, 1988, 33(1): 92 - 105.
- [20] Selmi S, Rtibi K, Grami D, et al. Protective effects of orange (Citrus sinensis L.) peel aqueous extract and hesperidin on oxidative stress and peptic ulcer induced by alcohol in rat[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 152.
- [21] Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(3): 419 - 425.
- [22] 张沥, 彭民, 刘生, 等. 活性氧、超氧化物歧化酶与消化性溃疡[J]. 中华内科杂志, 1992, 31(9): 542.
- [23] Rezaie A, Parker RD, Abdollahi M. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause? [J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(9): 2015 - 2021.
- [24] Fridovich I. The biology of oxygen radicals[J]. Science, 1978, 201(4359): 875 - 880.
- [25] Morenkova SA, Tabutsadze TU, Fedorova LM, et al. Effect of vagotomy, α - tocopherol, and arachidene on lipid peroxidation in different parts of the gastroduodenal zone in rats with experimental peptic ulcer[J]. Bull Exp Biol Med, 1987, 103(5): 601 - 603.
- [26] Bhajoni PS, Meshram GG, Lahkar M, et al. Evaluation of the role of nitric oxide and antioxidation in the antiulcer activity of Ocimum sanctum leaves: an experimental study[J]. Orient Pharm Exp Med, 2015, 15(4): 313 - 317.
- [27] El - Missiry MA, El - Sayed IH, Othman AI. Protection by metal complexes with SOD - mimetic activity against oxidative gastric injury induced by indomethacin and ethanol in rats[J]. Ann Clin Biochem, 2001, 38(Pt 6): 694 - 700.
- [28] Liu M, Chang X, Yan J, et al. Effects of moxibustion pretreatment on GSH - Px, SOD and MDA in gastric mucosa of rats with stress ulcer[J]. J Acupunc Tuina Sci, 2011, 9(1): 17 - 20.
- [29] Cadirci E, Süleyman H, Aksoy H, et al. Effects of Onosma armeniacum root extract on ethanol - induced oxidative stress in stom-

- ach tissue of rats[J]. Chem Biol Interact, 2007, 170(1): 40 - 48.
- [30] Konturek SJ, Brzozowski T, Majka J, et al. Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers[J]. Eur J Pharmacol, 1993, 239(1 - 3): 215 - 217.
- [31] 马志琳, 崔梅花. 胃黏膜保护机制的研究现状与进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(4): 373 - 377.
- [32] Kwiecień S, Brzozowski T, Konturek SJ. Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury[J]. J Physiol Pharmacol, 2002, 53(1): 39 - 50.
- [33] Bilici M, Ozturk C, Dursun H, et al. Protective effect of mirtazapine on indomethacin - induced ulcer in rats and its relationship with oxidant and antioxidant parameters[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(9): 1868 - 1875.
- [34] Ji X, Guo L, Li W, et al. Evaluation of the anti - ulcerogenic activity of the antidepressants duloxetine, amitriptyline, fluoxetine and mirtazapine in different models of experimental gastric ulcer in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 692(1 - 3): 46 - 51.
- [35] El - Awdan SA, Zaki HF. Gastroprotective activity of mirtazapine, escitalopram and venlafaxine in depressed rats[J]. Afr J Pharm Pharmacol, 2013, 7(40): 2701 - 2709.
- [36] Cornelis MC, Bae SC, Kim I, et al. CYP1A2 genotype and rheumatoid arthritis in Koreans[J]. Rheumatol Int, 2010, 30(10): 1349 - 1354.
- [37] Dursun H, Bilici M, Albayrak F, et al. Antiulcer activity of fluvoxamine in rats and its effect on oxidant and antioxidant parameters in stomach tissue[J]. BMC Gastroenterol, 2009, 9(1): 36 - 46.
- [38] Elsaed WM, Al - Ahmadi AM, Al - Ahmadi BT, et al. Gastroprotective and antioxidant effects of fluvoxamine on stress - induced peptic ulcer in rats[J]. J Taibah Univer Med Sci, 2018, 13(5): 422 - 431.
- [39] Saxena B, Singh S. Investigations on gastroprotective effect of citalopram, an antidepressant drug against stress and pyloric ligation induced ulcers[J]. Pharmacol Rep, 2011, 63(6): 1413 - 1426.
- [40] Alain BB, Wang YJ. Cushing's ulcer in traumatic brain injury [J]. Chin J Traumatol, 2008, 11(2): 114 - 119.
- [41] Aou S. Role of medial hypothalamus on peptic ulcer and depression[J]. Psychosom Med, 2006, 1287(6): 260 - 264.
- [42] Berardi RR, Caplan NB. Agents with tricyclic structures for treating peptic ulcer disease[J]. Clin Pharm, 1983, 2(5): 425 - 431.
- [43] Aguwa CN, Ramanujam TR. Antiulcer effects of trimipramine using various laboratory models[J]. Jpn J Pharmacol, 2006, 36(2): 125 - 129.
- [44] Singh DS, Sunder S, Tripathi KK. Tricyclic antidepressant therapy in duodenal ulcer[J]. J Indian Med Assoc, 1987, 85(9): 265 - 267.
- [45] Oluwole FS, Ayoade JT, Busari AM. Gastroprotective mechanisms of imipramine on indomethacin - induced gastric ulcer in male wistar rats[J]. Afr J Biomed Res, 2016, 19(2): 155 - 162.
- [46] Albayrak A, Alp HH, Suleyman H. Investigation of antiulcer and antioxidant activity of moclobemide in rats[J]. Eurasian J Med, 2015, 47(1): 32 - 40.

(收稿日期:2018 - 10 - 31)

(本文编辑:陈 霞)