

引用本文:宋巍伟,王炳恒,丁瑞敏,等.洋参清透导邪方对糖尿病前期病人血清胰高血糖素样肽1、超敏C反应蛋白及胰岛素抵抗的影响[J].安徽医药,2021,25(7):1447-1450.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.042.

◇药物与临床◇



洋参清透导邪方对糖尿病前期病人血清胰高血糖素样肽1、超敏C反应蛋白及胰岛素抵抗的影响

宋巍伟¹,王炳恒¹,丁瑞敏¹,李春磊²

作者单位:¹河南中医药大学第三附属医院检验科,河南 郑州 450003;

²黄河中心医院检验科,河南 郑州 450000

通信作者:王炳恒,男,主任中医师,研究方向为肝胆脾胃科,Email:274222758@qq.com

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2017ZY2113)

摘要: **目的** 探讨中医洋参清透导邪方对糖尿病前期病人的治疗作用及血清胰高血糖素样肽1(GLP-1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)及胰岛素抵抗的影响。**方法** 选取河南中医药大学第三附属医院初诊的140例糖尿病前期病人(2016年1月至2018年2月),采用随机区组设计分为试验组和对照组各70例,试验组采用中医洋参清透导邪方结合生活方式调整,对照组进行生活方式调整;对比两组的各项中医证候积分、腰围、体质量、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(Fins)、血清GLP-1、hsCRP及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(ISI)。**结果** 干预前,两组病人的中医证候积分对比差异无统计学意义($P>0.05$);干预后,试验组的中医证候积分(13.80 ± 4.21)分低于对照组(20.58 ± 4.74)分($P<0.05$);干预前,试验组和对照组的腰围、体质量、FPG、2hPG、HbA1c、Fins、HOMA-IR、ISI差异无统计学意义($P>0.05$);干预后,试验组的腰围(77.80 ± 2.04)cm、FPG(5.41 ± 0.58)mmol/L、2hPG(6.89 ± 0.88)mmol/L、HbA1c(6.18 ± 0.38)%、Fins(14.84 ± 2.88)mU/L、HOMA-IR(0.63 ± 0.28)低于对照组腰围(79.73 ± 1.92)cm、FPG(5.82 ± 0.50)mmol/L、2hPG(7.51 ± 0.74)mmol/L、HbA1c(6.43 ± 0.40)%、Fins(16.43 ± 2.54)mU/L、HOMA-IR(0.86 ± 0.33)($P<0.05$),试验组的ISI(-4.36 ± 0.48)高于对照组(-4.72 ± 0.51)($P<0.05$);干预前,试验组和对照组的血清GLP-1、hsCRP差异无统计学意义($P>0.05$);干预后,试验组的血清hsCRP(2.16 ± 0.74)mg/L低于对照组(3.21 ± 0.90)mg/L($P<0.05$),试验组的血清GLP-1(27.81 ± 2.16)pg/mL高于对照组(24.74 ± 2.43)pg/mL($P<0.05$)。**结论** 中医洋参清透导邪方结合生活方式调整能有效地降低糖尿病前期病人的血糖水平,改善胰岛素抵抗及提高胰岛素敏感度,降低血清hs-CRP及GLP-1水平。

关键词: 糖尿病前期; 中草药; 洋参清透导邪方; 生活方式调整; 胰高血糖素样肽1; 超敏C反应蛋白; 胰岛素抵抗

Effects of Chinese medicine *Yangshen Qingtou Daoxiefang* combined with lifestyle adjustment on serum GLP-1, hsCRP and insulin resistance in patients with pre-diabetes mellitus

SONG Yiwei¹, WANG Bingheng¹, DING Ruimin¹, LI Chunlei²

Author Affiliation:¹The Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450003, China;²Yellow River Central Hospital, Department of Clinical Laboratory, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic effect of traditional Chinese medicine *Yangshen Qingtou Daoxiefang* on pre-diabetes patients and the effects of serum GLP-1, hs-CRP and insulin resistance. **Methods** A total of 140 pre-diabetes patients newly diagnosed in the Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine from January 2016 to February 2018 were selected. They were divided into the experimental group and the control group, with 70 cases in each group. The experimental group was treated with the traditional Chinese medicine *Yangshen Qingtou Daoxie* combined with lifestyle adjustment, and the control group carried out lifestyle adjustment. The TCM syndrome scores, waist circumference, body weight, FPG, 2hPG, HbA1c, Fins, serum GLP-1, hsCRP, HOMA-IR, ISI were compared between the two groups. **Results** Before the intervention, there was no statistically significant difference in the scores of TCM syndromes between the two groups ($P>0.05$); After the intervention, the TCM syndrome score of the experimental group (13.80 ± 4.21) was lower than that of the control group (20.58 ± 4.74) ($P<0.05$); Before intervention, there was no significant difference in waist circumference, weight, FPG, 2hPG, HbA1c, Fins, HOMA-IR, ISI between the experimental group and the control group ($P>0.05$); After intervention, the test group's waist circumference (77.80 ± 2.04) cm, FPG (5.41 ± 0.58) mmol/L, 2hPG (6.89 ± 0.88) mmol/L, HbA1c (6.18 ± 0.38)%, Fins (14.84 ± 2.88) mU/L, HOMA-IR (0.63 ± 0.28) were lower than the control group's waist circumference (79.73 ± 1.92) cm, FPG (5.82 ± 0.50) mmol/L, 2hPG (7.51 ± 0.74) mmol/L, HbA1c (6.43 ± 0.40)%, Fins (16.43 ± 2.54) mU/L, HOMA-

IR (0.86 ± 0.33) ($P < 0.05$)。The ISI of the test group (-4.36 ± 0.48) was higher than that of the control group (-4.72 ± 0.51) ($P < 0.05$)。Before intervention, there was no significant difference in serum GLP-1 and hsCRP between the test group and the control group ($P > 0.05$)。After the intervention, the serum hsCRP of the test group (2.16 ± 0.74) mg/L was lower than that of the control group (3.21 ± 0.90) mg/L ($P < 0.05$)。The serum GLP-1 of the test group (27.81 ± 2.16) pg/mL was higher than that of the control group (24.74 ± 2.43) pg/mL ($P < 0.05$)。

Conclusion Traditional Chinese medicine *Yangshen Qingtou Daoxiefang* combined with lifestyle adjustment can effectively reduce blood glucose level in patients with pre-diabetes, improve insulin resistance and improve insulin sensitivity, and reduce serum hs-CRP and GLP-1 levels。

Key words: Prediabetic state; Drugs, Chinese herbal; *Yangshen Qingtou Daoxiefang*; Lifestyle adjustment; Glucagon-like peptide 1; Hypersensitive C-reactive protein; Insulin resistance

糖尿病早期会出现血糖调节损伤,临床也称为糖尿病前期,通过开展积极的干预方式来逆转糖尿病前期阶段,延缓疾病进展^[1]。常规的方法对糖尿病前期病人开展生活方式调节,改变不良饮食和运动习惯,但是效果不佳。中医学认为本病属于“脾瘕”范畴,主要是各种因素导致邪气聚集,潜伏在病人脾脏及附属脏器周围造成了糖尿病前期发生,因此中医提倡采取健脾益气养阴、透邪外出的治疗原则^[2]。本研究分析了中医洋参清透导邪方结合生活方式调整对糖尿病前期病人效果,以期为临床提供指导和依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南中医药大学第三附属医院初诊的140例糖尿病前期病人(2016年1月至2018年2月),采用随机区组设计分为试验组和对照组各70例。

试验组,年龄范围44~75岁,年龄(56.26 ± 9.21)岁,男39例、女31例;体质量(59.62 ± 7.67)kg,腰围(81.20 ± 2.54)cm,糖化血红蛋白(HbA1c) (6.72 ± 0.25)%;收缩压/舒张压(SBP/DBP) (126.16 ± 8.25)/(75.21 ± 6.55)mmHg;吸烟27例、饮酒21例。对照组,年龄范围42~75岁,年龄(54.85 ± 10.82)岁,男42例、女28例;体质量(60.82 ± 7.04)kg,腰围(81.40 ± 2.70)cm, HbA1c(6.68 ± 0.28)%;研究对象的(SBP/DBP) (124.70 ± 7.59)/(76.03 ± 6.28) mmHg;吸烟31例、饮酒25例。试验组和对照组的上述各项基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有均衡性。

诊断及入选标准:①糖尿病前期病人的诊断标准参考《糖尿病前期中医诊疗标准2011年版》中的标准;②病人空腹血糖 ≥ 5.60 mmol/L且 < 7.00 mmol/L,病人糖耐量试验(OGTT)负荷后2h静脉血糖 ≥ 7.80 mmol/L且 < 11.00 mmol/L,空腹静脉血浆血糖 < 7.00 mmol/L;③中医症候诊断符合气阴两虚挟痰瘀症;④本研究符合《赫尔辛基宣言》相关医学伦理规定,经河南中医药大学第三附属医院医学伦理委员会批准[伦(研)批[2015]18号]。

研究对象的排除标准:妊娠期及哺乳期妇女;

对本研究用药有不良反应;肝肾心脑血管系统疾病;血液系统疾病;恶性肿瘤;精神疾病。

1.2 干预方法及治疗方法 对照组:进行生活方式调整。①开展健康教育指导,向病人普及糖尿病发生发展机制以及改变生活方式对预防糖尿病发生的重要性,指导病人合理调整情绪;②开展饮食指导,指导病人选择低盐低脂饮食,多食用蔬菜和富含维生素的食物;③开展运动治疗,指导病人根据自身情况合理选择有氧运动,遵循循序渐进、个体化等方法合理进行运动,控制体质量。

试验组:采用中医洋参清透导邪方结合生活方式调整,生活方式调整同对照组。中医洋参清透导邪方如下:西洋参6g,黄芪15g,白术15g,麦冬15g,地骨皮15g,茯苓15g,荷叶15g,黄连12g,丹参15g,蝉蜕12g,桑叶15g,上述药物水煎服,每日1剂,煎煮药液400mL,分两次温服,连续服用1个月后观察治疗效果。

1.3 指标检测 对比两组的各项中医症候积分,参考《脾瘕(糖尿病前期)中医诊疗方案》中的标准,主要包括主证:乏力、自汗、口渴多饮、潮热盗汗、手足心热、失眠、手足心热、腰膝酸软,根据症状情况分别给予0分、2分、4分、6分;次证:小便频多、便秘根据症状情况分别给予0分、1分、2分、3分),主证、次证评分越高,病人的中医证候越严重。腰围、体质量、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(Fins)、血清胰高血糖素样肽1(GLP-1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(Insulin sensitivity index, ISI)。抽取病人空腹静脉血5mL,3000 r/min离心15 min后分离血清待检,采用全自动生化分析仪对病人空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白浓度进行测定,采用酶联免疫吸附法测定病人血清GLP-1、hsCRP浓度,严格按照试剂盒说明书操作,仪器每月进行实验室质控分析确保检测结果准确。试剂由南京建成生物制品有限公司提供(试剂均为科研用,批次20170113、20170817)。

1.4 统计学方法 本研究中的所有数据分析均采

用 SPSS 21.0, 年龄、体质量、腰围、FPG、2hPG、HbA1c、Fins、HOMA-IR、ISI 等计量指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间数据分析采用两组独立样本的 t 检验, 组内干预前后对比采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 表示组间比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组和对照组的中医证候积分比较 干预前, 试验组和对照组的中医证候积分差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 干预后, 试验组的中医证候积分高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 初诊的 140 例糖尿病前期病人的中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	干预前	干预后
对照组	70	35.06±6.91	20.58±4.74 ^①
试验组	70	36.19±7.33	13.80±4.21 ^①
t 值		0.939	-8.948
P 值		0.350	0.000

注: ①与同组干预前比较, $P < 0.05$

2.2 试验组和对照组的腰围、体质量及血糖代谢相关指标比较 干预前, 试验组和对照组的腰围、体质量、FPG、2hPG、HbA1c、Fins、HOMA-IR、ISI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 干预后, 试验组的腰围、FPG、2hPG、HbA1c、Fins、HOMA-IR 低于对照组 ($P < 0.05$), 试验组的 ISI 高于对照组 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 初诊的 140 例糖尿病前期病人的一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	对照组 ($n=70$)	试验组 ($n=70$)	t 值	P 值
腰围/cm	干预前	81.02±2.74	81.22±2.51	0.455	0.650
	干预后	79.73±1.92 ^①	77.80±2.04 ^①	-5.762	0.000
体质量/kg	干预前	60.85±7.04	59.64±7.65	-0.972	0.333
	干预后	58.06±6.25 ^①	56.15±6.87 ^①	-1.727	0.086
FPG/(mmol/L)	干预前	6.34±0.51	6.22±0.50	-1.406	0.162
	干预后	5.82±0.50 ^①	5.41±0.58 ^①	-4.480	0.000
2hPG/(mmol/L)	干预前	9.40±1.28	9.18±1.44	-0.955	0.341
	干预后	7.51±0.74 ^①	6.89±0.88 ^①	-4.512	0.000
HbA1c/%	干预前	6.68±0.28	6.72±0.25	0.892	0.374
	干预后	6.43±0.40 ^①	6.18±0.38 ^①	-3.791	0.000
Fins/(mU/L)	干预前	23.65±4.97	22.35±5.26	-1.522	0.130
	干预后	16.43±2.54 ^①	14.84±2.88 ^①	-3.566	0.000
HOMA-IR	干预前	1.48±0.35	1.57±0.39	1.437	0.153
	干预后	0.86±0.33 ^①	0.63±0.28 ^①	-4.446	0.000
ISI	干预前	-5.56±0.70	-5.72±0.66	1.391	0.166
	干预后	-4.72±0.51 ^①	-4.36±0.48 ^①	-4.301	0.000

注: ①与同组干预前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组血清 GLP-1、hsCRP 比较 干预前, 试验组和对照组的血清 GLP-1、hsCRP 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 干预后, 试验组的血清 hsCRP 低于对照

组 ($P < 0.05$), 试验组的血清 GLP-1 高于对照组 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 初诊的 140 例糖尿病前期病人的血清 GLP-1、hsCRP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GLP-1/(pg/mL)	hs-CRP/(mg/L)
对照组	70		
		22.16±2.52	4.10±1.23
		24.74±2.43	3.21±0.90
t, P 值		6.166, 0.000	4.886, 0.000
试验组	70		
		22.41±2.36	4.22±1.19
		27.81±2.16	2.16±0.74
t, P 值		14.122, 0.000	12.299, 0.000
两组比较 t, P 值			
治疗前		0.606, 0.546	0.587, 0.558
治疗后		7.900, 0.000	7.540, 0.000

注: GLP-1 为血清胰高血糖素样肽 1, hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白。

3 讨论

WHO 统计目前世界范围内有糖尿病病人 1.75 亿, 而到 2025 年则可达到 3 亿人, 严重地影响了病人生活质量和身心健康^[3]。研究显示糖尿病前期存在明显的血糖升高会对病人的血管造成伤害, 同时也提高了心血管疾病发生的风险^[4]。糖尿病前期病人肌肉和脂肪细胞均有特异性胰岛素受体, 发生胰岛素抵抗后信号转导异常, 人体胰岛 β 细胞功能障碍在糖尿病前期状态中也发挥重要作用, 胰岛 β 细胞发生功能缺陷后由于血糖升高会导致胰岛素分泌不足, 同时胰岛素可以促进脂肪细胞中三酰甘油堆积, 加重体内胰岛素抵抗状态^[5-6]。研究还显示糖尿病前期病人体内存在明显的炎症反应状态, 体内形成炎症因子会通过不同途径作用在胰腺, 造成胰岛素信号通路阻断, 引发人体胰岛素抵抗状态, 而且人体活性氧形成增多造成细胞内物质被破坏, 胰岛 β 细胞抗氧化酶减少, 更容易被破坏^[7-8]。目前临床针对糖尿病前期病人主要采取生活方式调整进行综合治疗, 生活方式的干预包括控制饮食、合理运动、监测血糖变化等。由于一般人群对于生活方式调整不重视或由于客观因素限制, 部分人群无法长期规范执行, 因此影响了病人预后^[9]。

中医学中无糖尿病前期病名, 按照病人临床体征和病理状态同“脾瘅”相似, 发病原因主要是由于人体禀赋不足, 饮食不节以及情志内伤等多种原因造成脾虚内热, 脾胃运化功能失常, 内生燥热, 阴亏之体, 阳热亢盛, 加重煎灼津液, 造成了病情不断进展^[10]。中医理论认为糖尿病前期发生同邪伏散膏关系密切, 伏邪侵犯人体后无法被正气清除, 潜藏、积

聚在人体,正气未虚可阻碍病发,但是正气亏损严重就会造成疾病的发生和发展^[11-12]。散膏是古代中医对胰腺的称谓,是脾之附脏,与脾共主运化升清、化生气血、输布精微、供养脏腑、灌溉四旁的功效,脾胃伤则正气愈虚,脾之附脏散膏亦受损,散膏虚则邪易伏^[13-14]。本研究采用中药洋参清透导邪汤开展辅助治疗,方中西洋参能够养阴生津,清热益气,因此可以发挥扶正祛邪的效果;黄芪可以益气生津,补肺消肿;白术可以健脾益气,两药发挥益气养阴、健脾渗湿作用,增强了西洋参扶正祛邪作用;麦冬可以养阴生津,益胃润燥;地骨皮能够清虚热,消骨蒸;茯苓淡渗利湿,健脾宁心;黄连主要清透上焦火热,泻火解毒;丹参可以活血化瘀,养血宁心安神;荷叶则具有化瘀疏肝的作用;蝉蜕轻清疏透,走窜肌表,可以透邪外出。全方合用发挥了益气养阴、祛瘀清热的作用^[15]。现代药理学研究证实,方中西洋参中的皂苷可以降低血糖,黄芪含有的甲苷也可降低血糖,白术和麦冬中提取的有效成分则可以增强免疫功能;地骨皮、黄连以及荷叶等有效成分能够抑制人体炎症反应,蝉蜕中的壳聚糖则可以调节血糖^[16-17]。因此,洋参清透导邪汤一方面可以修复糖尿病前期病人胰岛素受体缺陷,对修复胰岛素信号通路完整性具有重要意义,增强靶细胞对于人体胰岛素的敏感程度;另一方面该方能够减轻高血糖和脂质毒性对于胰岛β细胞破坏,消除炎症因子^[18-19]。

本研究显示,干预后,试验组的中医证候积分改善优于对照组,说明采用中医洋参清透导邪方结合生活方式调整可以有效地改善糖尿病前期病人临床症状积分。干预后,试验组的腰围、体质量、FPG、2hPG、HbA1c、Fins、HOMA-IR 低于对照组,试验组的ISI高于对照组,说明采用中医洋参清透导邪方结合生活方式调整可以有效地改善糖尿病前期病人体内血糖代谢紊乱状况,减轻胰岛素抵抗状态。干预后,试验组的血清hsCRP 低于对照组,试验组的血清GLP-1 高于对照组,说明采用中医洋参清透导邪方结合生活方式调整能够减轻糖尿病前期病人体内的炎症反应,减少体内肠促抑素分泌,保护病人胰岛细胞功能。

本研究的优势在于发挥了中西医结合治疗作用,但是本研究随访时间短,入组病人数量有限,因此还需扩充样本量,长期随访深入研究。

参考文献

- [1] 包春春,李冬梅,斯琴高娃,等. 2型糖尿病前期患者血清25-羟维生素D水平变化及相关因素分析[J]. 疑难病杂志,2017,16

(8):792-795.

- [2] 麻晓君,戴霞,陆丽荣,等. 有氧运动和抗阻运动对糖调节受损患者空腹血糖及胰岛素抵抗的影响研究[J]. 中国全科医学,2017,20(29):3584-3589.
- [3] 嵇加佳,杨圣楠,楼青青,等. 中医经络按摩对糖尿病前期患者的作用效果[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(2):160-164.
- [4] 徐桂琴,杨骏,万阳,等. 益气养阴活血法对2型糖尿病前期疗效和安全性的系统评价[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(6):665-670.
- [5] 苏梅贵,罗向霞. 中医药基于氧化应激途径防治糖尿病视网膜病变的机制进展[J]. 中国中医眼科杂志,2020,30(11):821-824,836.
- [6] 龚敏,刘蔚,邹丽妍,等. 知柏地黄丸对糖尿病前期阴虚燥热证人群干预的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(11):1297-1300.
- [7] 宣玮婷,蔡标,叶婷,等. 黄地安消胶囊对糖尿病认知功能障碍大鼠神经保护作用及机制研究[J]. 安徽中医药大学学报,2020,39(2):63-68.
- [8] 张利民,冯德勇,邹莲霞,等. 小陷胸汤对糖尿病前期痰湿蕴热体质的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(4):467-469.
- [9] 张海霞,李旗,田福玲,等. 中医药治疗糖尿病足研究进展[J]. 海南医学院学报,2020,26(8):637-640.
- [10] 李芳,洪郁芝. 脾瘕(糖尿病前期)与微化指标脂联素的相关性[J]. 长春中医药大学学报,2014,30(2):250-252.
- [11] 李敏,曹淼,彭娜,等. 基于中医传承辅助系统的金元时期治疗消渴方剂组方规律研究[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(8):1013-1017.
- [12] 王晓晖,张定华,史晓伟. 糖前康胶囊对糖尿病前期胰岛功能及白介素18mRNA表达的影响[J]. 西部中医药,2017,30(10):4-7.
- [13] 李菁,李峥,赵维纲,等. 糖尿病前期个体生活方式网络干预的效果研究[J]. 中国护理管理,2017,17(6):845-850.
- [14] 蔡静,赵志刚,张力双,等. 津力达颗粒对糖尿病前期患者血清nesfatin-1与胰岛β细胞功能影响[J]. 疑难病杂志,2017,16(7):720-723.
- [15] 梅超红,王德惠. 基于中医体质辨识的生活方式干预对糖尿病前期患者的影响[J]. 吉林中医药,2017,37(5):440-442.
- [16] 陈苹,魏爱生,王甫能,等. 黄芪桂枝五物汤合中医外治法对糖尿病周围神经病变(气虚血瘀证)作用探讨[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(5):134-138.
- [17] 孙晓霞,战丽彬,赵淑元. 滋补脾阴方药对糖尿病脑病大鼠脑组织PDHE1α蛋白表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(9):63-68.
- [18] 张婷,丁辉,施京红,等. 四妙勇安汤对糖尿病足影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(4):213-216.
- [19] 龚凡,陈清光,韩煦,等. 健脾清化方对2型糖尿病气阴两虚型患者糖脂代谢指标和体质量的影响[J]. 上海中医药杂志,2020,54(S1):55-56,66.
- [20] 何云娇,张骊敏,方朝晖,等. 芪贞降糖颗粒对糖尿病肾病大鼠TGF-β1/Smad信号通路的调控作用[J]. 安徽中医药大学学报,2020,39(3):50-55.

(收稿日期:2019-09-22,修回日期:2019-12-05)