

# 冠心病血瘀证与血管紧张素转换酶基因多态性和内皮型一氧化氮合成酶基因 G894T 变异的关系

李建军 宋曙霞 陈克芳 潘爱珍 黄启辉 梁俊雄 易伟民

**【摘要】** 目的 探讨冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)血瘀证与血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因多态性和内皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)基因 G894T 变异的关系。方法 对 160 例冠心病患者进入临床试验,均经冠状动脉造影诊断,分为血瘀证 119 例和非血瘀证组 41 例。用 PCR 方法测定 ACE 基因多态性和 eNOS 基因 G894T 变异,比较其基因频率。结果 (1)冠心病血瘀证组与非血瘀证组 ACE 基因频率分布:血瘀证组 DD 型有 49 例,占 41.18%;I/D 型有 42 例,占 35.29%;II 型有 28 例,占 23.53%。非血瘀证组 DD 型有 18 例,占 43.90%;I/D 型有 14 例,占 34.15%;II 型有 9 例,占 21.95%。两组基因频率分布无差异( $P > 0.05$ );(2)冠心病血瘀证组与非血瘀证组 eNOS 基因频率分布:血瘀证组 GG 型有 58 例,占 48.74%;GT 型有 33 例,占 27.73%;TT 型有 28 例,占 23.53%。非血瘀证组 GG 型有 17 例,占 41.46%;GT 型有 14 例,占 34.15%;TT 型有 10 例,占 24.39%。两组基因频率分布无差异( $P > 0.05$ )。 (3)冠心病血瘀证血管狭窄支数与 ACE 基因型分布的关系,血管狭窄数大于等于 3 支有 46 人,DD 型有 20 例,I/D 型有 16 例,II 型 10 例。二者具有相关性( $P < 0.05$ )。 (4)冠心病血瘀证支架数与 ACE 基因型分布的关系,支架数大于等于 3 个有 19 人,DD 型有 11 例,I/D 型有 6 例,II 型 2 例。二者具有相关性( $P < 0.01$ )。结论 (1)冠心病血瘀证与 ACE 基因多态性、eNOS 基因变异无明显的相关性;(2)冠心病血瘀证患者 ACE 基因 DD、I/D 型者病情严重程度较 II 型高,存在多支病变。

**【关键词】** 血瘀证; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; ACE 基因多态性; eNOS 基因 G894T 变异

**【中图分类号】** R541.4 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.03.005

**Study of correlation between the blood stasis syndrome of coronary heart disease and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism and variant of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene (Glu298Asp)** Li Jian-jun, SONG Shu-xia, CHEN Ke-fang, et al. Department of Traditional Chinese Medicine Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510120, China  
Corresponding author: Li Jian-jun, E-mail: Ljj1965wuan@126.com

**【Abstract】 Objective** To discover the correlation between the blood stasis syndrome of coronary heart disease and angiotensin converting enzyme gene polymorphism and variant of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene (Glu298Asp). **Methods** Observing 160 Guangdong natives of coronary heart disease, 119 cases of syndrome of coronary heart disease, 41 cases no-syndrome of blood stasis of coronary heart disease and collecting 2 ml blood from every subject and extracting DNA, with the method of PCR to detect angiotensin converting enzyme gene polymorphism and variant of endothelial nitric oxide synthase gene, We compare the frequencies of the ACE gene and eNOS gene between the group of blood stasis syn-

基金项目:广东省中医药局(1060167);广东省科技计划(2008B030301074)

作者单位:510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院中医科[李建军、宋曙霞(硕士研究生)、陈克芳(硕士研究生)、潘爱珍、黄启辉、梁俊雄、易伟民]

作者简介:李建军(1965-),硕士,副主任医师。研究方向:心血管疾病的中西医结合防治研究。E-mail: Ljj1965wuan@126.com

文献标引格式:

李建军,宋曙霞,陈克芳,等.冠心病血瘀证与血管紧张素转换酶基因多态性和内皮型一氧化氮合成酶基因G894T变异的关系[J]. 环球中医药,2012,5(3):180-184.

drome of coronary heart disease and group of no-syndrome blood stasis of coronary heart disease. **Results**

(1) The distribution of gene frequencies between group of syndrome of coronary heart disease and group of no-syndrome of coronary heart disease; in the group of blood stasis of syndrome of coronary heart disease: the amount and frequencies of ACE DD, I/D and II were 49 cases (41.18%), 42 cases (35.29%), 28 cases (23.53%). In the group of no-syndrome of blood stasis of coronary heart disease: the amount and frequencies of ACE DD, I/D and II were 18 cases (43.90%), 14 cases (34.15%), 9 cases (21.95%). There is no difference between the distribution of ACE genotype of both group ( $P > 0.05$ ). (2) The distribution of gene frequencies between group of syndrome of coronary heart disease and group of no-syndrome of coronary heart disease; in the group blood stasis of syndrome of coronary heart disease: the amount and frequencies of eNOS GG, GT and TT were 58 cases (48.74%), 33 cases (27.73%), 28 cases (23.53%). In the group of no-syndrome of blood stasis of coronary heart disease: the amount and frequency of eNOS GG, GT and TT were 17 cases (41.46%), 14 cases (34.15%), 10 cases (24.39%). There is no difference between the distribution of eNOS allele frequencies of both group ( $P > 0.05$ ). (3) There is evidence of any correlation between the number of angiostenosis of the blood stasis syndrome of CHD and the distribution of ACE genotype: the number of angiostenosis was equal or greater than 3 were 46 people, DD (20), I/D (16), II (10) ( $P < 0.05$ ). (4) There is evidence of any correlation between the number of stents of the blood stasis syndrome of CHD and the distribution of ACE genotype: the number of stents was equal or greater than 3 were 19 people, DD (11), I/D (6), II (2) ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** (1) There is no evidence of any correlation between the blood stasis syndrome of coronary heart disease and ACE gene Polymorphism and variant of eNOS gene. (2) The DD and I/D of ACE gene was more serious than II in the blood stasis syndrome of CHD patients, and there were more vascular diseases.

**【Key words】** The blood stasis syndrome; Coronary heart disease; ACE gene polymorphism; Variant of eNOS gene (Glu298As)

血瘀证是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的主要证型。证是遗传和环境因素相互作用的病理表现,证与遗传变异间的关系研究甚少,NO与血管紧张素 II (AngII)生理作用相反,在血瘀证形成中有重要作用。本文就冠心病血瘀证与血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因多态性和内皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)基因 G894T 变异的关系进行探讨。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

从 2010 年 6 月至 2011 年 3 月,在广州中山大学附属第二医院共诊治广东籍汉族冠心病患者 160 例,经中医辨证分为血瘀证和非血瘀证,其中血瘀证组 119 例,其中男 62 例,女 57 例,平均年龄( $64.4 \pm 10.62$ )岁。非血瘀证组 41 例,其中男 21 例,女 20 例,平均年龄( $59.5 \pm 15.52$ )岁。

### 1.2 诊断标准

冠心病诊断参照 1979 年 WHO 制定的缺血性心脏病“心绞痛”、“心肌梗死”的诊断标准<sup>[1]</sup>,以患

者临床症状,体征和病史结合心电图改变进行诊断,全部病例均经冠状动脉造影。血瘀证诊断根据 1986 年中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的血瘀证诊断标准<sup>[2]</sup>。

### 1.3 纳入标准

(1)经冠状动脉造影诊断,符合冠心病诊断标准;(2)符合中医诊断标准。

### 1.4 排除标准

(1)有严重心、肾、肝、肺功能不全者;(2)半年内有外伤和外科手术史者;(3)合并恶性肿瘤者。

### 1.5 DNA 提取

抽取患者 2 ml 静脉血,乙二胺四乙酸钠(EDTA)抗凝,参照 TaKara Company DNA 提取试剂盒抽提基因组 DNA。

### 1.6 ACE 基因型检测

上游引物序列 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3',下游引物序列 5'-GATGTGGCCATCATTTCGTCAGAT-3'。引物均由达安基因公司合成。PCR 反应条件:94℃ 预变性 5 分钟→94℃ 变性 30 秒→62℃ 复性 30 秒→72℃ 延伸 1 分钟,32 个循环后 72℃ 延伸 10 分钟结束。取 4 ul PCR 产物在

2%的琼脂糖凝胶电泳鉴定分型,ACE 基因上若存在 Alu 序列,PCR 产物位 490 bp,即为插入型(I型);没有 Alu 序列,PCR 产物为 190 bp,为缺失型(D)型,两者都有则为(I/D)型。因此 ACE 基因型可分为 II、I/D、DD 三种基因型。

### 1.7 eNOS 基因变异检测

上游引物序列 5'-CATGAGGCTCAGC-CCCAGAAC-3',下游引物序列 5'-AGTCAATC-CCTTTGGTGCTCAC-3'。PCR 反应条件:94℃ 预变性 5 分钟→94℃ 变性 30 秒→60℃ 复性 30 秒→72℃ 延伸 1 分钟,32 个循环后 72℃ 延伸 10 分钟结束。取 4 ul PCR 产物在 2%的琼脂糖凝胶电泳鉴定分型,eNOS 上若不存在变异,则 PCR 产物为 206 bp,即为 GG 型,若存在变异序列,PCR 产物即为 119 bp,87 bp 两条带即为 TT 型,若为 GT 型则产物出现 206 bp,119 bp,87 bp 三条带。所有 eNOS 基因型可分为 GG、GT、TT 三种基因型。

### 1.8 统计学方法

采用 SPSS 12.0 软件进行统计分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两正态分布用 *t* 检验,多样本比较用方差分析,计数资料用频率表示,采用  $\chi^2$  检验。检验标准  $\alpha = 0.05, P < 0.05$  表示差异有统计学意义,为双侧检验。

## 2 结果

### 2.1 冠心病血瘀证组与非血瘀证组 ACE 基因型分布情况

160 例冠心病血瘀证与非血瘀证 ACE 基因 D 等位基因及 I 等位基因分布频率比较  $\chi^2 = 0.117, P > 0.05$ ,两组间无差异,符合 Hardy-Weinberg 遗传

平衡。冠心病血瘀证和非血瘀证组 ACE 基因型比较  $\chi^2 = 0.009, P > 0.05$ ,两组间无差异。见表 1。

### 2.2 血瘀证组与非血瘀证组 eNOS 基因型比较

冠心病血瘀证与非血瘀证 ACE 基因 G 等位基因、T 等位基因分布频率比较  $\chi^2 = 0.427, P > 0.05$ ,两组间无差异,符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡。冠心病血瘀证和非血瘀证组 eNOS 基因型比较  $\chi^2 = 0.78, P > 0.05$  两组间无差异。见表 2。

### 2.3 冠心病血瘀证血管狭窄数与 ACE 基因型分布比较

比较冠心病血瘀证血管狭窄数与 ACE 基因 DD、I/D、II 型分布,血瘀证组 DD、I/D 型基因患者血管狭窄支数较 II 型多。选用精确概率法进行统计学分析,  $\chi^2 = 12.96, P < 0.05$ ,差异有统计学意义。见表 3。

### 2.4 冠心病血瘀证血管狭窄数与 eNOS 基因型分布比较

选用精确概率法进行统计学分析,  $\chi^2 = 8.08, P > 0.05$ ,表明冠心病血瘀证各兼证血管狭窄支数与 eNOS 基因 GG、GT、TT 型分布无差异。见表 4。

### 2.5 冠心病血瘀证支架数与 ACE 基因型分布比较

经精确概率法分析,  $\chi^2 = 13.826, P < 0.05$ ,冠心病血瘀证支架数与 ACE 基因 DD、I/D、II 型分布差异明显。随着支架数的增多,II 基因型分布减少。见表 5。

### 2.6 冠心病血瘀证支架数与 eNOS 基因型分布

选用精确概率法进行统计学分析,  $\chi^2 = 3.9, P > 0.05$ ,冠心病血瘀证血管狭窄支数与 eNOS 基因 GG、GT、TT 型分布无统计学意义。见表 6。

表 1 冠心病血瘀证组与非血瘀证组 ACE 基因型分布

分组	基因型			等位基因频率	
	DD	I/D	II	D	I
血瘀证(119)	49(41.2%)	42(35.3%)	28(23.5%)	58.8%	42.2%
非血瘀证(41)	18(43.9%)	14(34.1%)	9(22.0%)	60.1%	39.9%

表 2 冠心病血瘀证与非血瘀证组 eNOS 基因型比较

分组	基因型			等位基因频率	
	GG	GT	TT	G	T
血瘀证	58(48.7)	33(27.7)	28(23.6)	62.6%	37.4%
非血瘀证	17(41.5)	14(34.1)	10(24.4)	58.5%	41.5%

文献标引格式:

李建军,宋曙霞,陈克芳,等.冠心病血瘀证与血管紧张素转换酶基因多态性和内皮型一氧化氮合成酶基因G894T变异的关系[J]. 环球中医药,2012,5(3):180-184.

**表 3 冠心病血瘀证血管狭窄数与 ACE 基因型分布比较**

血管狭窄支数	基因型			合计
	DD	I/D	II	
0	5	1	2	8
1	17	13	11	41
2	7	12	5	24
≥3	20	16	10	46
合计	49	42	28	119

**表 4 冠心病血瘀证血管狭窄数与 eNOS 基因型分布比较**

血管狭窄支数	基因型			合计
	GG	GT	TT	
0	5	1	2	8
1	19	13	9	41
2	17	2	5	24
≥3	19	15	12	46
合计	60	31	28	119

**表 5 冠心病血瘀证支架数与 ACE 基因型分布比较**

分组	基因型			合计
	DD	I/D	II	
0	16	10	17	43
1	12	18	6	36
2	10	8	3	21
≥3	11	6	2	19
合计	49	42	28	119

**表 6 冠心病血瘀证支架数与 eNOS 基因型分布比较**

分组	基因型			合计
	GG	GT	TT	
0	23	9	11	43
1	18	9	9	36
2	10	8	3	21
≥3	7	7	5	19
合计	60	31	28	119

### 3 讨论

冠心病属于中医学“胸痹、心痛”范畴。《素问·脉要精微论》云：“脉者……血之府也……涩则心痛，”强调胸痹心痛病位在心，病机关键在于血脉瘀阻。古今大量以活血化瘀药为主组成的治疗胸痹心痛的有效方剂，在临床实践中也证明了心血瘀阻是胸痹心痛的最主要病理改变。因此，血瘀证是目前研究冠心病证型的热点。而冠心病血瘀证的现

代研究多集中在血液流变学、凝血功能、血管内皮功能损伤、炎性介质等诸方面<sup>[3-5]</sup>，但与遗传因素的关系研究甚少。

现代医学认为，冠心病是多基因遗传与环境因素共同作用的结果。流行病学已证实：冠心病是一种遗传疾病。目前发现一些基因多态性影响脂质代谢、血栓形成、血管舒张、收缩等病理生理过程，与冠心病发生的危险性增加具有密切相关性，其中以血管紧张素转换酶基因多态性，内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 变异的相关性研究较为深入。但结果不一。

ACE 主要作用是催化血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II，后者具有收缩血管、促进平滑肌增殖、促进血小板粘附和聚集等生理功能；ACE 活性受基因调控，人类 ACE 基因的第 16 个内含子中存在 287 bp 的 Alu 重复序列，具有插入/缺失多态性，含有此片段的称为“I” (Insertion)，不含此片段的称为“D” (Deletion)。实验发现，DD 型者血清 ACE 水平比 II 型者高出 2 倍，I/D 型者 ACE 水平介于 DD 型及 II 型中间<sup>[6]</sup>。NaKai<sup>[7]</sup> 的研究表明，ACE 基因缺失型多态性不仅与血清 ACE 水平相关，并增加冠心病的危险性。云美玲等<sup>[8]</sup> 比较海南汉族 150 例冠心病患者和 150 例汉族正常人 ACE 基因插入/缺失 (I/D) 多态性检测观察 DD, DI, II 基因型频率及等位基因频率，认为 ACE 基因 I/D 多态性与汉族冠心病有显著关联，是汉族冠心病的致病的主要基因，ACE 缺失多态性是汉族冠心病的独立危险因素。但是，杨忠伟等<sup>[9]</sup> 对新疆地区的类似研究发现，ACE 基因多态性与新疆地区汉族冠心病关联性不大。

eNOS 是心血管系统合成一氧化氮 (NO) 的主要酶，NO 具有扩张血管、抑制平滑肌细胞增殖、抑制血小板粘附和聚集等生理功能<sup>[10]</sup>。eNOS 基因编码序列第 894 位碱基发生 G 突变为 T (G894T) 变异，可能与冠心病发病相关。Cuilin Zhang 等<sup>[11]</sup> 通过对 861 名糖尿病患者 NOS 基因 G894T 基因进行分析，其中 220 名患有冠心病患者为实验组，641 名没有冠心病的患者为对照组，结果发现 eNOS 基因与冠心病的发生不具有相关性，并不会增加该病的危险性。彭瑾瑜等<sup>[12]</sup> 对 103 例冠心病患者、104 例对照组 eNOS 基因 G894T 多态性的基因型，分析了它对冠心病的影响显示：冠心病组和对照组 eNOS 基因 G894T 多态性的等位基因频率差异相显著 ( $P=0.029$ )，认为冠心病组的 eNOS 基因 G894T 突

文献标引格式：

李建军, 宋曙霞, 陈克芳, 等. 冠心病血瘀证与血管紧张素转换酶基因多态性和内皮型一氧化氮合成酶基因 G894T 变异的关系 [J]. 环球中医药, 2012, 5 (3) : 180-184.

变频率比对照组高, T 等位基因可能与冠心病的发生有一定的关联。但李敏等<sup>[13]</sup>通过 Meta 分析得出结论: eNOS 基因 G894T 多态性的 TT 基因型会增加冠心病的发病危险, 认为它可能是冠心病的遗传危险因素之一。

冠心病血瘀证与 ACE 基因的相关研究国内的结果不甚一致。毛以林等<sup>[14]</sup>用 PCR 法检测 48 例血瘀证和 52 例非血瘀证冠心病患者及 54 名健康人的 ACE 基因型, 结果显示冠心病血瘀证组 ACE 基因 DD 型及 D 等位基因频率比非血瘀证组和健康对照组高 ( $P < 0.01$ ); DD 型 ACE 基因可能为冠心病血瘀证发病的易感基因。黄献平等<sup>[15]</sup>的研究也表明 ACE 基因 DD 型和 D 等位基因的频率增高可能是冠心病心血瘀阻证易感基因型; 认为可能与 D 等位基因导致 Ang II 异常增多有关。但是李杰等<sup>[16]</sup>在冠心病血瘀证家系中未发现 ACE 基因 I/D 多态性与冠心病血瘀证存在明显的相关性, 认为该基因座可能不是湖南汉族人群冠心病血瘀证的遗传易患基因, 只是冠心病血瘀证的发病危险因素之一。国内对冠心病血瘀证与 eNOS 基因的相关性研究未见报道。

本研究表明, 冠心病血瘀证与非血瘀证 ACE 基因多态性、eNOS 基因变异分布频率无显著差异, 提示冠心病血瘀证与 ACE 基因和 eNOS 基因变异无明确相关性, 说明 ACE 基因多态性和 eNOS 基因变异不是冠心病血瘀证的主要遗传因素。但在比较血瘀证组和非血瘀证组血管狭窄支数及 PCA 支架数时发现 ACE 基因 DD、I/D 型较 II 型增多, 间接提示血瘀证严重程度可能与 ACE 基因 DD、I/D 变异相关, 当冠心病血瘀证有 ACE 基因 DD、I/D 变异时, 可能存在冠状动脉多支病变, 病情严重, 与王阶等<sup>[17]</sup>的研究相一致。本研究的结果还提示, 冠心病血瘀证存在复杂的遗传背景, 在今后的工作中需应用基因组学、芯片技术进行进一步深入研究。

### 参 考 文 献

[ 1 ] Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature[J]. Circul, 1979, 59(3): 607-609.  
 [ 2 ] 血瘀证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1987, 7(3): 129.  
 [ 3 ] 廖奕华. 冠状动脉粥样硬化性心脏病血瘀证患者免疫功能的初步研究[J]. 辽宁中医杂志, 1998, 25(2): 58.

[ 4 ] 洪永敦, 黄衍寿, 吴辉, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病中医证候与炎症因子关系的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(2): 81-85.  
 [ 5 ] 李越华, 肖沪生. 冠状动脉粥样硬化性心脏病中医辨证分型与心功能及血液流变学之间关系的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(12): 998-999.  
 [ 6 ] Harrap SB, Tourio C, Cambien F, et al. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition[J]. Hypertention, 2003, 42(3): 297-303.  
 [ 7 ] Nakai K, Itoh C, Miura Y, et al. Deletion polymorphism Of the angiotensin I converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese[J]. Circulation, 1994, 20(5): 2199-2202.  
 [ 8 ] 云美玲, 钟江华, 郑茵, 等. 海南汉族冠状动脉粥样硬化性心脏病与血管紧张素转换酶基因多态性的相关性[J]. 中国热带医学, 2009, 9(4): 625-627.  
 [ 9 ] 杨志伟, 冯秀丽, 梁晓安, 等. 新疆地区汉族血管紧张素转换酶基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病相关性研究[J]. 中国老年学杂志, 2009, 11(29): 2718-2719.  
 [ 10 ] 农一兵, 林谦, 王薇, 等. 急性心肌梗死中医辨证论治现状的研究——基于北京 288 例患者的横断面调查[J]. 北京中医, 2007, 26(7): 387-388.  
 [ 11 ] Cuilin Zhang, Ruy Lopez-Ridaura, David J, et al. Common Variants of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene and the Risk of Coronary Heart Disease Among U. S. Diabetic Men[J]. DIABETES, 2006, 7(55): 2140-2146.  
 [ 12 ] 彭瑾瑜, 彭怀燕, 聂新民, 等. 汉族人内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(1): 20-23.  
 [ 13 ] 李敏, 贾崇奇. 内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 多态性与冠心病关系的 Meta 分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(10): 899-902.  
 [ 14 ] 毛以林, 袁肇凯, 黄献平, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病血瘀证与血管紧张素转换酶基因多态性的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(9): 776.  
 [ 15 ] Radosmki MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium[J]. Lancet, 1987, 2(8567): 1057-1058.  
 [ 16 ] 李杰, 袁肇凯, 黄献平, 等. 湖南汉族人群 ACEI/D 基因多态性与冠心病血瘀证的遗传流行病学研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(9): 787-789  
 [ 17 ] 王阶, 何庆勇, 马长生, 等. 基于冠脉造影的冠状动脉粥样硬化性心脏病冠脉病变与血瘀证的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(12): 1074-1077.

(收稿日期: 2011-12-09)

(本文编辑: 钮丽霞)