

中药多靶点治疗脑梗死机制研究概述*

蒲玉婷^{1,2} 张 文¹ 郭鑫鑫¹ 孙玉婷¹ 周 爽³ 方邦江^{1Δ}

(1.上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032;2.西南医科大学附属中医医院,四川 泸州 646000;3.上海中医药大学,上海 201203)

中图分类号:R743.9 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2023)02-0364-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2023.02.047

【摘要】近年来在中医基础理论和现代药物研究技术运用下,中药防治脑梗死研究取得了显著成果。本文通过回顾近5年国内外中药治疗脑梗死相关文献,总结中药防治脑梗死的作用机制,并对未来潜在中药基础和临床研究提出建议,以期对中医药基础研究和新药研发提供思路。

【关键词】脑梗死 中药 作用机制 多靶点 研究进展 综述

脑梗死是一类因脑血管堵塞引起供血区域的脑组织缺血或坏死的脑血管疾病^[1]。流行病学调查显示,脑梗死已成为我国人口死亡和致残的主要原因,其较高的致死率及致残率,给普通家庭带来了沉重的负担^[2]。脑梗死治疗重点在于及时恢复缺血区域的血流,治疗手段主要包括介入取栓和静脉溶栓、抗血小板聚集、调脂等药物,由于介入及静脉溶栓有严格的时间限制,仅有不到3%的患者可以获益,而抗血小板及调脂等药物副作用大,患者耐受性及依从性差^[3-4]。传统中药可通过多层次、多靶点、多途径等方式作用于脑梗死,不仅临床疗效显著,且副作用低。因此,本文拟从中药治疗脑梗死的作用机制方面做简要综述,以期为后期临床及基础研究提供参考。

1 中药干预脑梗死的机制

1.1 调控代谢信号通路

众所周知,高血压、高血脂和高血糖等是脑梗死常见危险因素^[5]。三者代谢异常可导致血管内膜损伤,血管内斑块形成,引起血管硬化,斑块脱落,导致脑组织缺血坏死。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路、促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路和磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路是常见的调节体内代谢的通路。因此,合理调控上述信号通路有望成为中药防治脑梗死的重点研发方向。

1.1.1 AMPK通路 能量代谢在脑梗死发生后细胞的存活和死亡中起重要作用,AMPK作为细胞能量的传感器,能根据细胞内能量变化,动态调节细胞内糖和脂肪酸的代谢^[6]。AMPK信号通路被激活后可导致细

胞内能量衰竭、代谢失衡进而造成神经功能损害,抑制AMPK磷酸化可减轻大脑中动脉闭塞(MCAO)模型大鼠的神经功能损害^[7]。马秀娟等^[8]实验证实,脑细胞在脑梗死后数分钟内开始出现缺血缺氧、能量代谢障碍,迅速激活AMPK,启动AMPK/mTOR/ULK1信号通路,激活细胞自噬诱发神经功能损伤。中药复方补阳还五汤(黄芪、赤芍、当归、红花、桃仁、川芎、地龙)干预脑梗死大鼠后可抑制体内AMPK磷酸化,通过调控AMPK/mTOR/ULK1信号通路抑制脑缺血/再灌注后细胞自噬,减轻神经功能受损的症状。五味子素是从中药五味子中分离出来的具有生物活性的木质素化合物,具有抗炎、保护细胞活性等作用。研究^[9]显示,五味子素可抑制AMPK-mTOR信号通路减轻细胞自噬来防止脑缺血再灌注诱导的神经元损伤。葛根素是一种从中药葛根中提取的异黄酮类化合物。黄亚光等^[10]研究发现,中药提取物葛根素能调控AMPK-mTOR-Ulk1信号通路,抑制体内Caspase-3活性,抑制脑梗死后自噬和凋亡的过度发生,减轻脑梗死面积,改善脑缺血再灌注所致的神经功能损伤。由上可知,脑梗死后能量代谢障碍可激活AMPK相关信号通路,诱导脑细胞发生自噬和凋亡,而中药复方及中药单体则可通过调节AMPK信号通路,改善体内能量代谢障碍,减轻脑梗死后细胞凋亡和自噬,减轻脑梗死面积和神经功能损伤。

1.1.2 MAPK通路 MAPK属于丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶。主要包括ERK3/4和ERK5、p38、ERK1/2、JNK 5个亚型,可分别介导不同的MAPK信号通路,调节细胞内基因转录,参与细胞增殖、分化、凋亡等生理病理过程,通过多种途径参与脑梗死后细胞的存活和死亡^[11]。研究显示^[12],当归具有抗炎、抑制反应

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973811)

Δ通信作者(电子邮箱:fangbj@163.com)

性神经胶质细胞增生、神经保护等作用。当归可激活MCAO模型术后小鼠MAPK信号通路,抑制Bcl-2/Bax蛋白表达,改善线粒体功能障碍,抑制神经元细胞死亡,发挥神经保护作用。p38可调控细胞核内基因表达,在细胞炎症、氧化应激、凋亡等生物学过程中发挥重要作用。研究显示^[13],p38的活性在大鼠脑缺血损伤早期明显上调,引起下游转录因子磷酸化,从而促进炎症因子的增加,导致脑缺血时神经元的死亡。而清热活血类中药苦碟子可降低MCAO模型大鼠MAPK通路中p38和ERK蛋白的表达,改善氧化应激、控制细胞凋亡,减轻缺血半暗带损伤,改善神经功能。大黄具有清除氧自由基、抗炎作用。大黄治疗大鼠脑缺血/再灌注时,能清除脑缺血再灌注损伤时产生的大量活性氧(ROS),有效降低一氧化氮(CO)介导的细胞毒性,抑制p38MAPK的炎症级联反应,减少血栓形成及血小板聚集和黏附,并通过p38MAPK通路降低Bax及Caspase-3表达,减轻神经细胞损伤^[14]。

1.1.3 PI3K/Akt通路 PI3K是存在于细胞内并能产生特异磷酸化反应的一种磷脂肌醇激酶,PI3K活化后,可引起下游Akt和p-Akt发生磷酸化改变,从而激活mTOR蛋白的表达,引起信号转导通路的级联反应,调控脑缺血后神经细胞的凋亡、自噬、炎症反应和线粒体功能障碍^[15]。崔江波等^[16]研究显示,藁本内酯治疗大鼠脑缺血再灌注后脑组织中p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、BCL-2蛋白表达明显上调,而予以PI3K抑制剂处理后,p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、BCL-2蛋白表达下降,提示其可通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制大鼠神经细胞凋亡,改善脑缺血再灌注损伤大鼠神经损伤。孙明烁^[17]发现,中药复方制剂通心络可以激活脑缺血再灌注大鼠体内PI3K-Akt信号通路,提高脑组织Seladin-1、HO-1蛋白的表达,抑制氧化应激和神经细胞凋亡,减轻脑梗死体积,改善大鼠神经功能。潘宋斌等^[18]发现黄角颗粒(大黄、水牛角组成)能显著上调PI3K、p-Akt、p-mTOR的水平,下调白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,推测其能够激活PI3K-Akt信号通路,发挥脑缺血再灌注损伤的保护作用。Du等^[19]发现,保元胶囊可以通过改善线粒体功能、激活PI3K/Akt信号通路,减轻炎症反应,促进脑缺血后小鼠神经发生和功能恢复。

1.2 促血管新生和重构

血管新生是机体对抗脑梗死的一种防御机制。其过程包括血管内皮细胞增殖、迁移、分化,以芽生或非芽生形式形成新生血管^[20],脑梗死后梗死区域局部血流障碍,为挽救缺血脑组织,梗死区域启动侧支循环,出现血管新生改变,因而促进缺血区域的血管新生和重构是治疗脑梗死的有效手段^[21]。血管内皮生长因子(VEGF)是促血管生成因子,有助于促进内皮细胞增

殖,建立新的侧支循环。薛冰洁等^[22]发现中药复方益气通络颗粒(黄芪、丹参、川芎、红花、地龙等中药)可以通过调节血管新生标志物VEGFR2的表达,促进气虚血瘀型脑梗死大鼠血管新生。龚翠兰等^[23]发现,化痰通络汤(法半夏、茯苓、白术、胆南星、制香附、丹参、天麻、天竺黄、三七粉、酒大黄)辅助治疗急性脑梗死,可通过调节VEGF、IGF-1及BDNF的表达,促进脑梗死后侧支循环形成,改善神经功能缺损,提高患者日常生活能力。赵建涛等^[24]发现,芪仙通络方(黄芪、丹参、淫羊藿等)可上调缺血区域脑组织VEGF表达,促进MCAO模型大鼠血管新生。杨仁义等^[25]通过实验发现活血荣络方(鸡血藤、石楠藤、生地黄、玄参、黄精、乳香、没药、川芎)可通过miR-34调控KLF4/VEGF信号通路促脑梗死后血管新生。林秀慧等^[26]开展临床试验发现,芪仙通络方可提高患者体内VEGF的水平,激活SDF-1/CXCR4信号通路,促进血管新生及缺血脑组织的修复。

1.3 抑制炎症反应

炎症是脑梗死后的重要病理机制之一,抑制炎症反应成为脑梗死治疗的重要靶点。TNF- α 、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、IL-1 β 、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子与脑梗死密切相关。章华丽等^[27]发现,益气活血方(黄芪、当归尾、桃仁、红花、赤芍、地龙等中药)可有效降低脑梗死患者血清IL-1 β 、白细胞介素-10(IL-10)、hs-CRP含量,抑制脑梗死后炎症反应,改善患者神经功能缺损症状。张伦忠等^[28]发现,麝香等辛温开窍中药治疗脑梗死大鼠,可下调缺血区脑组织NLRP3、IL-1 β 和白细胞介素-18(IL-18)蛋白的表达,抑制NLRP3炎症信号通路,减轻脑梗死面积。张鑫等^[29]研究发现苦碟子注射液可以降低脑缺血再灌注后TNF- α 炎症因子,上调IL-10水平,发挥神经保护作用。Yang等^[30]研究发现,龙生蛭胶囊(黄芪、红花、当归、藁本、芍药、红豆杉、刺五加、水蛭)可降低脑缺血再灌注大鼠体内活性氧(ROS)和炎症因子水平,通过p38MAPK和HIF-1 α /VEGF信号通路发挥抗炎和神经保护作用。赵见文等^[31]在脑梗死常规治疗基础上,采用竺黄醒脑汤(天竺黄、石菖蒲、黄连、胆南星、郁金、地龙、川芎、赤芍、当归、薏苡仁、茯苓、泽泻、栀子)辨证治疗浊瘀毒损型脑梗死患者,可显著降低患者血清IL-4、TNF- α 、hs-CRP、同型半胱氨酸(hcy)含量,减轻炎症反应,改善患者中医证候,减轻神经功能缺损程度及降低复发率。

1.4 改善氧化应激

氧化应激是脑梗死发生发展中的重要病理机制,超氧化物歧化酶(SOD)、GSH-Px、MDA、ROS是常见的氧化应激物质。脑梗死后梗死区域供血障碍,血管内皮细胞通透性增加,可导致大量的SOD、GSH-Px、

MDA、ROS及其他代谢物聚集,加重细胞膜脂质的再氧化损伤,同时也会促进炎症因子的释放,二者相互作用,引起细胞凋亡、自噬和坏死^[32]。Luo等^[33]研究发现,当归芍药散(当归、芍药、茯苓、白术、泽泻、川芎)治疗脑缺血再灌注损伤模型大鼠,可通过激活SIRT1信号通路和抑制NADPH氧化酶,抑制氧化应激和神经元凋亡,保护脑缺血再灌注所致神经损伤。Zhang等^[34]通过体内外实验揭示,瓜蒌桂枝颗粒可激活脑缺血后Nrf2/ARE通路,增加超氧化物歧化酶和谷胱甘肽的活性以及降低活性氧和丙二醛水平,抑制脑缺血后氧化应激损伤。马羚等^[35]发现,熄风化痰方(姜半夏、天麻、茯苓、白术、砂仁、川芎、丹参、石菖蒲、白芷、荷叶、谷精草)能降低MCAO模型大鼠血清MDA、SOD、GSH-Px、T-AOC含量,缓解神经元细胞及胶质细胞的病变,减少脑梗死面积。郑玉兰等^[36]发现,脑栓通胶囊(蒲黄、赤芍、郁金、天麻、漏芦等)可有效抑制急性脑梗死大鼠体内TNF- α 、CRP、IL-1 β 、IL-6、MMP-9基因表达,MMP-9蛋白,上调SOD、GSH以及CAT水平,通过抑制炎症反应和氧化应激,改善神经功能缺损症状。

2 思考与展望

综上,我们可知脑梗死后可发生线粒体能量代谢障碍、细胞自噬、凋亡、血管新生和重构、神经炎症、氧化应激等,病理机制复杂,涉及多条信号通路及信号通路之间的相互影响。单味中药、中药单体和中药复方等则可以通过多靶点、多途径作用于脑梗死,减轻脑梗死后神经功能损伤。虽然目前中药在脑梗死的运用中取得了大量科研成果,但仍存在以下问题:针对临床研究,目前的临床研究多以单中心小样本研究为主,尚缺乏大规模、高质量、多中心的随机对照试验,循证级别低;药物多为经验方或院内制剂,不利于完成规范的机制研究和大规模临床推广运用。针对基础研究,目前中药治疗脑梗死的基础研究大多停留在单纯的疗效观察及单一通路的关键指标检测,尚缺乏通路与通路之间、通路与编码基因及非编码基因之间的相关性研究;同时,在基础研究方面,缺乏中药复方拆方、复方单味中药之间配伍组成与信号通路之间潜在关系的研究,一定程度上阻碍了基础科研成果向临床转化的进程。因此,在未来开展的中药防治脑梗死的研究中建议调整研究策略。临床试验重点建立统一的疗效评价体系,开展单味中药或中药复方系统、规范的多中心、大样本、高质量、长时间的随机对照试验或真实世界研究,关注中药对急性脑梗死患者近期及远期的神经功能影响;基础研究应在建立完善的动物模型体系上,设计多条信号通路参与的研究方案,重点关注各种信号通路之间的相互关系,探讨方剂配伍与信号通路之间

的潜在联系,积极推动基础科研成果向临床应用转化。

参 考 文 献

- [1] ZHONG Z, WU H, YE M, et al. Association of APOE gene polymorphisms with cerebral infarction in the Chinese population [J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research, 2018, 24: 1171.
- [2] WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 394-405.
- [3] HASAN TF, HASAN H, KELLEY RE. Overview of acute ischemic stroke evaluation and management [J]. Biomedicine, 2021, 9(10): 1486.
- [4] POWERS WJ, RABINSTEIN AA, ACKERSON T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American heart Association/American stroke association [J]. Stroke, 2018, 49(3): e46-e110.
- [5] BARTHEL D, DAS H. Current advances in ischemic stroke research and therapies [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(4): 165260.
- [6] JIANG S, LI T, JI T, et al. AMPK: Potential therapeutic target for ischemic stroke [J]. Theranostics, 2018, 8(16): 4535-4551.
- [7] SAWAMURA N, YAMADA M, FUJIWARA M, et al. The neuroprotective effect of thalidomide against ischemia through the cereblon-mediated repression of AMPK activity [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2459.
- [8] 马秀娟, 赵艳萌, 王文良, 等. 补阳还五汤通过AMPK/mTOR/ULK1信号通路调控自噬减轻大鼠脑缺血/再灌注损伤[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(1): 147-152.
- [9] WANG G, WANG T, ZHANG Y, et al. Schizandrin protects against OGD/R-Induced neuronal injury by suppressing autophagy: involvement of the AMPK/mTOR pathway [J]. Molecules, 2019, 24(19): 3624.
- [10] 黄亚光, 王金凤, 杜利鹏, 等. 葛根素调节AMPK-mTOR信号通路抑制自噬改善大鼠脑缺血再灌注损伤研究[J]. 中草药, 2019, 50(13): 3127-3133.
- [11] ZHENG Y, HAN Z, ZHAO H, et al. MAPK: A key player in the development and progression of stroke [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2020, 19(4): 248-256.
- [12] LEE SE, LIM C, CHO S. Angelica gigas root ameliorates ischemic stroke-induced brain injury in mice by activating the PI3K/Akt/mTOR and MAPK pathways [J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 662-671.
- [13] 陈宝鑫, 傅晨, 张昕洋, 等. 清热活血药对急性脑缺血再灌注大鼠MAPK通路的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(22): 3787-3791.
- [14] 张奎明, 葛鸾蝶, 张林悦, 等. 基于p38MAPK信号通路探讨中医药防治脑缺血再灌注损伤[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(6): 1417-1422.
- [15] 白秀, 沈亚亭, 王明威, 等. PI3K/Akt信号通路与缺血性中

- 风的相关性研究进展[J]. 河北医药, 2021, 43(13): 2050-2054.
- [16] 崔江波, 杨静, 王培福, 等. 蒿本内酯介导PI3K/Akt/mTOR信号通路对脑缺血再灌注损伤大鼠的神经保护机制研究[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(7): 826-831.
- [17] 孙明烁. 通心络通过PI3K/Akt通路对大鼠脑缺血再灌注损伤的治疗作用及其机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [18] 潘宋斌, 万琳, 邵卫, 等. 黄角颗粒通过刺激PI3K/Akt/mTOR信号通路减轻脑缺血再灌注大鼠的脑损伤[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(12): 1635-1639.
- [19] DU Q, DENG R, LI W, et al. Baoyuan capsule promotes neurogenesis and neurological functional recovery through improving mitochondrial function and modulating PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2021(93): 153795.
- [20] REN C, YAO Y, HAN R, et al. Cerebral ischemia induces angiogenesis in the peri-infarct regions via Notch1 signaling activation[J]. *Exp Neurol*, 2018, 304(6): 30-40.
- [21] BENEDEK A, CERNICA D, MESTER A, et al. Modern concepts in regenerative therapy for ischemic stroke: from stem cells for promoting angiogenesis to 3D-bioprinted scaffolds customized via carotid shear stress analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2574.
- [22] 薛冰洁, 黄吉生, 马博, 等. 益气通络颗粒促气虚血瘀证脑梗大鼠血管新生的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(1): 112-118.
- [23] 龚翠兰, 杨仁义, 傅馨莹, 等. 化痰通络汤联合丁苯酞氯化钠注射液对急性脑梗死患者侧支循环及脑血流灌注的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(6): 94-99.
- [24] 赵建涛, 黄佳, 罗晓玲, 等. 芪仙通络方对脑梗死大鼠血管新生及VEGF表达的影响[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(2): 318-323.
- [25] 杨仁义, 颜思阳, 周德生, 等. 基于miR-34调控KLF4/VEGF传导轴探讨活血荣络方促脑梗死后血管新生的机制[J]. 中草药, 2021, 52(16): 4873-4881.
- [26] 林秀慧, 吴志敏, 王逸如, 等. 芪仙通络方对脑梗死恢复期患者神经功能恢复的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(23): 118-124.
- [27] 章华丽. 益气活血方联合康复治疗对脑梗死恢复期神经功能及IL-1 β 、IL-10、hs-CRP的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2019, 3(19): 72-74.
- [28] 张伦忠, 赵曼丽, 韩慧蓉, 等. 辛温开窍中药对脑梗死大鼠NLRP3炎症反应通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(17): 1838-1842.
- [29] 张鑫, 耿诗涵, 王萍, 等. 苦碟子注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤炎症及TLR-4/NF- κ B信号的影响[J]. 药物评价研究, 2017, 40(7): 892-896.
- [30] YANG W, ZHANG L, CHEN S, et al. Longshengzhi capsules improve ischemic stroke outcomes and reperfusion injury via the promotion of anti-inflammatory and neuroprotective effects in MCAO/R rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 9654175.
- [31] 赵见文, 田军彪, 孙青, 等. 基于化浊解毒活血通络法治疗浊瘀毒损型脑梗死的疗效及对炎症反应和复发率的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(23): 2523-2527, 2554.
- [32] ORELLANA-URZUA S, ROJAS I, LÍBANO L, et al. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(34): 4246-4260.
- [33] LUO Y, CHEN H, TSOI B, et al. Danggui-Shaoyao-San (DSS) ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via activating SIRT1 signaling and inhibiting NADPH oxidases[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 653795.
- [34] ZHANG Y, FAN L, LI H, et al. Gualou guizhi granule protects against oxidative injury by activating Nrf2/ARE pathway in rats and PC12 cells[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(5): 1003-1009.
- [35] 马羚, 刘婷, 房江山, 等. 熄风化痰方对急性脑缺血再灌注损伤大鼠脑梗死面积、氧化应激的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(19): 3300-3303.
- [36] 郑玉兰, 徐贞, 李如珊, 等. 脑栓通胶囊对急性脑梗死模型大鼠炎症因子、MMP-9、TIMP-1表达及氧化应激指标的影响[J]. 中国中医急症, 2020, 29(6): 1027-1030, 1044.

(收稿日期 2022-08-01)

(上接第323页)

- [7] 董硕, 周可林, 陈家旭. 基于《四圣心源》探讨奔豚的三型四期论治[J]. 环球中医药, 2020, 13(10): 1721-1724.
- [8] 王瑞, 王金环. 基于黄元御“一气周流”思想探讨血证病机及治法[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(2): 8-11.
- [9] 李浩, 李琳. 黄元御治疗腰痛理论探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(04): 87-89.
- [10] 王芳芳, 牛学恩. 从黄元御“一气周流”理论浅谈泄泻证治[J]. 中医临床研究, 2019, 11(25): 47-49.
- [11] 何易, 章勤. 黄元御治疗妇科病学术特色探析[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(12): 1316-1319.
- [12] 黄元御. 长沙药解[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- [13] 杨强, 胡浩. 黄元御《四圣心源》运用干姜经验[J]. 中医学报, 2020, 35(6): 1169-1172.
- [14] 王琳, 王文婷, 王苏童, 等. 李东垣与黄元御脾胃观比较[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(3): 244-248.
- [15] 宋广越, 戴铭. 黄元御《四圣心源》桂枝运用特点探析[J]. 中医杂志, 2021, 62(19): 1744-1745.
- [16] 刘若水, 秦玉龙. 黄元御使用牡丹皮的经验[J]. 西部中医药, 2018, 31(6): 50-52.

(收稿日期 2022-07-23)