

本文引文格式: 韦颂禧, 王红磊, 韦红巧. 右美托咪定对血管性认知障碍大鼠学习记忆的改善作用[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(4): 465-469.

【论著与临床报道】

右美托咪定对血管性认知障碍大鼠学习记忆的改善作用

韦颂禧¹, 王红磊², 韦红巧²

(1. 前海人寿广西医院麻醉科, 广西 南宁 530200;

2. 广西医科大学基础医学院生理学教研室, 广西 南宁 530021)

摘要: **目的** 观察右美托咪定(Dex)对血管性认知障碍(VCI)大鼠学习记忆的改善作用,并探讨其可能的相关机制。**方法** 将30只雄性SD大鼠随机分为假手术组、模型组、右美托咪定组,每组10只。通过永久性结扎双侧颈总动脉制作VCI模型,正常饲养28d后,右美托咪定组连续14d腹腔注射Dex(20 μg/kg,1次/天)。Morris水迷宫检测大鼠的学习记忆能力,ELISA测定脑组织中IL-6、IL-1β、TNF-α、MDA的含量和SOD、GSH-Px的活性,HE染色观察脑组织的病理学改变,TUNEL染色检测脑组织神经元细胞凋亡。**结果** Morris水迷宫显示,与假手术组比较,模型组的逃避潜伏期延长($P < 0.001$)、穿越原平台的次数减少($P < 0.001$);与模型组比较,右美托咪定组逃避潜伏期缩短($P < 0.001$)且穿越原平台的次数增多($P < 0.001$)。与假手术组比较,模型组大鼠脑组织中IL-6、IL-1β、TNF-α和MDA的含量均升高($P < 0.01$),而SOD、GSH-Px活性则下降($P < 0.01$);给药14d后,与模型组比较,右美托咪定组大鼠的脑组织中IL-6、IL-1β、TNF-α和MDA的含量均下降($P < 0.01$)而SOD和GSH-Px的活性上升($P < 0.05$),但GSH-Px的活性仍低于假手术组。右美托咪定组大鼠皮质、海马的神经元凋亡数量较模型组减少($P < 0.001$),神经元的病理损伤减轻。**结论** 右美托咪定对VCI大鼠的学习记忆有改善作用,其机制可能与抗炎、抗氧化应激和减轻细胞凋亡有关。

关键词: 右美托咪定;血管性认知障碍;炎症;氧化应激;细胞凋亡

中图分类号:R614;R749

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2021)04-0465-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.04.005

Effect of dexmedetomidine on learning and memory improvement in rats with vascular cognitive impairment

Wei Songxi¹, Wang Honglei², Wei Hongqiao²

(1. Department of Anesthesiology, Foresea Life Insurance Guangxi Hospital, Nanning 530200, Guangxi, China; 2. Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of dexmedetomidine (Dex) on learning and memory improvement in rats with vascular cognitive impairment (VCI), and to explore its possible related mechanism. **Methods** Thirty male SD rats were randomly divided into the sham operation group, the model group and the dexmedetomidine group, with 10 rats in each group. The VCI rat model was established by permanent ligation of bilateral common carotid arteries. After 28 days of normal feeding, the dexmedetomidine group was intraperitoneally injected with Dex (20 μg/kg, once a day) for 14 consecutive days. The Morris water maze was used to test the learning and memory ability of rats. And we used ELISA to detect the contents of IL-6, IL-1β, TNF-α, MDA as well as the activities of SOD and GSH-Px in rats' brain tissues. HE staining was carried out to observe the pathological changes of brain tissues, and TUNEL staining to detect neuronal cell apoptosis.

第一作者简介: 韦颂禧(1983-),男,本科,主治医师,研究方向:麻醉药与神经系统相关研究,E-mail:397357119@qq.com

通讯作者简介: 韦红巧(1975-),女,博士,副教授,研究方向:心脑血管疾病研究,E-mail:weihongqiao75@163.com

Results The Morris water maze showed that in comparison with the sham operation group, the model group had prolonged escape latency ($P < 0.001$) and reduced times of crossing the original platform ($P < 0.001$). Compared with the model group, the dexmedetomidine group had shorter escape latency ($P < 0.001$) and increased times of crossing the original platform ($P < 0.001$). Compared with sham operation group, the contents of IL-6, IL-1 β , TNF- α and MDA in brain tissues of model group increased ($P < 0.01$), while the activities of SOD and GSH-Px decreased ($P < 0.01$). After 14 days of drug administration, compared with the model group, the contents of IL-6, IL-1 β , TNF- α and MDA in brain tissue of the dexmedetomidine group decreased ($P < 0.01$), while the activities of SOD and GSH-Px increased ($P < 0.05$). But the activity of GSH-Px was still lower than that in the sham operation group. Compared with the model group, the number of neuronal apoptosis in cortex and hippocampus of the dexmedetomidine group decreased ($P < 0.001$), and the pathological injury of neurons was alleviated. **Conclusion** Dexmedetomidine can improve the learning and memory of VCI rats. The mechanism may be related to anti-inflammatory, anti-oxidative stress and reduction of cell apoptosis.

Key words: dexmedetomidine; vascular cognitive impairment; inflammation; oxidative stress; apoptosis

由脑血管病及其危险因素所引起的临床卒中或者亚临床血管性脑损伤,并至少涉及一个认知域受损害的临床综合征,称为血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)^[1]。VCI 被认为是痴呆的第二大最常见原因^[2]。VCI 虽然是迄今为止唯一可有效防治的痴呆类型,但其防治仍然无理想药物,因此寻找安全有效的药物尤为重要。右美托咪定是广泛应用于临床麻醉的一种新型麻醉药品,研究表明其在多种脑损伤中发挥神经保护作用,可改善认知功能障碍和减少术后认知功能障碍的发生率^[3-5]。但关于右美托咪定对 VCI 的作用及相关研究甚少,本研究旨在探讨右美托咪定对 VCI 的改善作用及可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要试剂 30 只 SD 大鼠、SPF 级、雄性,体重为(255 \pm 15) g,由广西医科大学实验动物中心提供。合格证号:SCXK(桂)2003-0003。盐酸右美托咪定注射液(扬子江药业集团有限公司生产),SOD、MDA 和 GSH-Px 试剂盒(购自北京索莱宝科技有限公司 Solarbio),IL-6、IL-1 β 、TNF- α 试剂盒(购自武汉华美生物工程有限公司 CUSABIO),TUNEL 试剂盒(购自上海碧云天生物技术有限公司)。

1.2 动物分组及 VCI 大鼠模型制备 将 30 只 SD 雄性大鼠随机分为假手术组、模型组和右美托咪定组,每组 10 只。通过永久结扎大鼠双侧颈总动脉建立 VCI 大鼠模型:大鼠称重后,10%水合氯醛(0.33 ml/100 g)腹腔注射麻醉,固定,常规备皮消毒,沿颈项正中线切开皮肤,分离双侧颈总动脉,用 1 号丝线双重结扎(结扎远近端),并从中间剪断颈总动脉,最后皮肤缝合并消毒,待大鼠苏醒后,放回笼中进行常规饲养。假手术组不结扎双侧颈总动脉,其余手术过程相同。术后

死亡的大鼠被剔除出本研究,并补足相应的大鼠数目。通过 Morris 水迷宫检测大鼠的认知功能是否损害,而判断 VCI 模型建立是否成功。

1.3 药物治疗 各组大鼠在温度和湿度可控动物房内正常饲养 28 d 后,右美托咪定组大鼠按 20 μ g/kg 腹腔注射右美托咪定,模型组及假手术组给予等量生理盐水腹腔注射,1 次/天,连续给药 14 d。

1.4 大鼠学习与记忆能力的检测 末次给药 12 h 后采用 Morris 水迷宫检测各组大鼠学习和记忆能力。正式检测前,先让大鼠适应环境。定位航行实验:将不透明平台(直径 10 cm)放置于西北象限中心,低于水面 1.5 cm 处,分别从 4 个不同象限将大鼠面朝壁池放入水,记录大鼠找到平台的时间(即逃避潜伏期)。若 120 s 内大鼠未找到平台,由实验者引导其至平台上并停留 20 s,逃避潜伏期记录为 120 s。将 4 个不同象限入水的逃避潜伏期求出平均值,记为当天的检测结果,作为空间学习能力的成绩。测试历时 5 d,每天训练 1 次。空间探索实验:定位航行试验结束 24 h 后,撤除站台,大鼠从原平台所在象限的对侧象限入水,记录大鼠首次穿越平台区域的时间(逃避潜伏期)和 120 s 内穿过原平台所在位置的次数。

1.5 脑组织 MDA 的含量及 SOD、GSH-Px 活性测定 Morris 水迷宫实验结束后,麻醉大鼠,快速断头,低温取全脑,分离双侧皮质和海马。取左侧皮质称重,按试剂盒要求制成 10%的匀浆,ELISA 法检测脑组织中 MDA 含量、SOD 活力和 GSH-Px 活力,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 脑组织中炎症因子的检测 取海马组织称重,按试剂盒要求制成 10%的匀浆,采用 ELISA 法检测大鼠海马组织匀浆液中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的含量,所

有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.7 HE 染色 Morris 水迷宫实验结束后,经心脏灌注 0.9%生理盐水及 4%多聚甲醛后断头取脑。分离海马和皮质,放置于 4%多聚甲醛中固定,常规石蜡包埋、切片、脱水后,行 HE 染色,光镜下观察皮质、海马部位病理学改变。

1.8 TUNEL 染色检测细胞凋亡 取常规石蜡切片,然后按 TUNEL 检测试剂盒说明书进行操作。光学显微镜下每张切片随机选取 5 个高倍镜视野($\times 400$)观察计数,以细胞核呈棕褐色为 TUNEL 阳性细胞,取阳性细胞率进行统计学分析。

1.9 统计学方法 实验数据应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,作图采用 GraphPad Prism 8 软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异性分析采用单因素方差

分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 右美托咪定对 VCI 大鼠学习记忆能力的影响 Morris 水迷宫行为学实验分为定位航行实验和空间探索实验,目的是为了判断空间的学习和记忆能力。定位航行实验的结果显示:与假手术组比较,模型组大鼠的逃避潜伏期在第 2~5 天明显延长($P < 0.001$);与模型组比较,右美托咪定组大鼠第 2~5 天的逃避潜伏期均有所缩短($P < 0.001$)。空间探索实验的结果显示:与假手术组比较,模型组大鼠的逃避潜伏期延长且穿越原平台的次数明显减少($P < 0.001$);与模型组比较,右美托咪定组大鼠的逃避潜伏期缩短($P < 0.001$)、穿越原平台的次数增多($P < 0.001$)。见表 1、表 2。

表 1 3 组大鼠定位航行实验的逃避潜伏期比较

单位:s

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
假手术组	10	113.6 \pm 7.43	13.6 \pm 5.97	15.0 \pm 5.31	9.1 \pm 3.18	6.1 \pm 2.64
模型组	10	120.0 \pm 0.00	113.4 \pm 12.15 ^a	72.2 \pm 19.46 ^a	88.9 \pm 30.12 ^a	68.9 \pm 15.59 ^a
右美托咪定组	10	111.3 \pm 18.20	53.7 \pm 27.88 ^{ac}	24.6 \pm 19.36 ^c	33.6 \pm 22.72 ^{bc}	13.7 \pm 5.87 ^{bc}
<i>F</i>		1.578	78.769	35.996	34.975	123.907
<i>P</i>		0.225	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②a、b 分别为与假手术组比较, $P < 0.001$ 和 $P < 0.01$,c 为与模型组比较, $P < 0.001$ 。

表 2 3 组大鼠空间探索实验结果

组别	<i>n</i>	逃避潜伏期/s	穿越原平台次数/次
假手术组	10	6.6 \pm 3.95	5.1 \pm 1.98
模型组	10	74.5 \pm 34.36 ^a	1.2 \pm 0.79 ^a
右美托咪定组	10	14.8 \pm 9.62 ^{bc}	4.0 \pm 1.33 ^c
<i>F</i>		31.965	31.643
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②a、b 分别为与假手术组比较, $P < 0.001$ 和 $P < 0.05$,c 为与模型组比较, $P < 0.001$ 。

表 3 3 组大鼠脑组织 MDA 含量、SOD 及 GSH-Px 酶活性比较

组别	<i>n</i>	MDA/(nmol·g ⁻¹)	SOD/(μ ·g ⁻¹)	GSH-Px/(μ ·g ⁻¹)
假手术组	6	221.36 \pm 19.48	3341.62 \pm 379.90	19814.52 \pm 6493.50
模型组	6	423.89 \pm 62.21 ^b	1557.40 \pm 528.62 ^b	6537.40 \pm 2514.12 ^b
右美托咪定组	6	228.89 \pm 14.38 ^d	2946.86 \pm 348.34 ^d	11960.35 \pm 5308.81 ^{ac}
<i>F</i>		53.252	29.003	10.462
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②a、b 分别为与假手术组比较, $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$,c、d 分别为与模型组比较, $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 。

2.3 右美托咪定对 VCI 大鼠脑组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的含量的影响 与假手术组比较,模型组的大鼠脑组织中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的含量均升高($P <$

2.2 右美托咪定对 VCI 大鼠脑组织 MDA 含量、SOD、GSH-Px 活性变化的影响 与假手术组比较,模型组大鼠脑组织中 MDA 的含量增加($P < 0.01$),同时 SOD 和 GSH-Px 的活性下降($P < 0.01$);右美托咪定组大鼠脑组织中 MDA 含量下降,而 SOD 和 GSH-Px 的活性增加,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),见表 3。

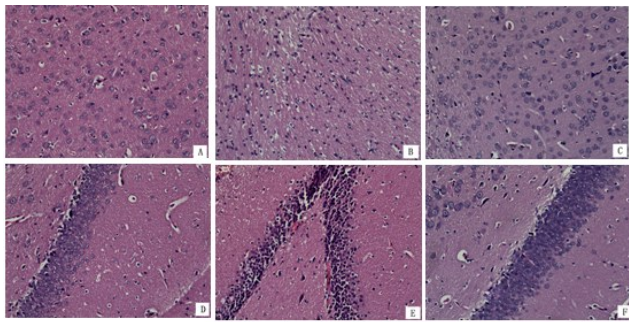
0.01);给药 14 d 后,与模型组比较,右美托咪定组大鼠的脑组织中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的含量均下降($P < 0.01$),见表 4。

表 4 3 组大鼠脑组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量比较单位: pg · ml⁻¹

组别	n	IL-6	IL-1 β	TNF- α
假手术组	6	122.96 \pm 60.59	1678.31 \pm 453.93	213.88 \pm 26.45
模型组	6	362.34 \pm 55.03 ^a	3046.03 \pm 867.90 ^a	264.44 \pm 28.69 ^a
右美托咪定组	6	90.21 \pm 60.88 ^b	583.78 \pm 136.32 ^{ab}	137.95 \pm 21.60 ^{ab}
F		38.180	28.013	36.679
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②a为与假手术组比较, $P < 0.01$, b为与模型组比较, $P < 0.01$ 。

2.4 右美托咪定对 VCI 大鼠脑组织病理学改变的影响 假手术组大鼠的皮质、海马的神经细胞形态正常,核圆润,核染色质均匀清楚,海马的神经元排列整齐,细胞间隙正常;模型组大鼠皮质、海马的神经细胞核固缩、浓染甚至破裂,部分细胞出现坏死、消失,海马的神经元排列紊乱稀疏,组织间隙肿胀;给药 14 d 后,与模型组比较,右美托咪定组大鼠皮质、海马的神经细胞形态改善,细胞核固缩程度减小,坏死细胞数量减少,海马的神经元排列整齐,见图 1。



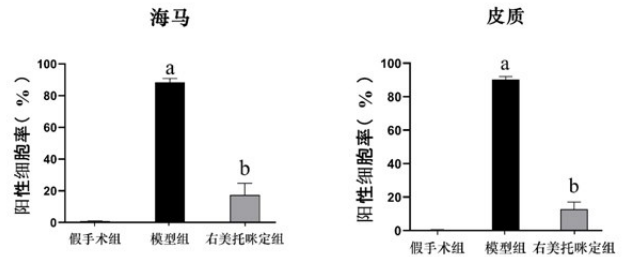
注:A为假手术组皮质,B为模型组皮质,C为右美托咪定组皮质,D为假手术组海马,E为模型组海马,F为右美托咪定组海马。

图 1 各组大鼠皮质、海马的病理学结果
(HE 染色, $\times 400$, $n = 4$)

2.5 右美托咪定对 VCI 大鼠脑组织细胞凋亡的影响 通过光镜观察,可见凋亡细胞(阳性细胞)呈棕褐色,而阴性细胞呈紫色。模型组大鼠皮质及海马的神经元凋亡较假手术组增加($P < 0.001$);但给药 14 d 后,右美托咪定组大鼠皮质及海马的神经元凋亡较模型组下降($P < 0.001$),见图 2。

3 讨论

VCI 发病机制复杂,氧化应激、炎症反应、线粒体的损伤及细胞凋亡等在 VCI 的病理生理过程中起重要作用^[6-8]。当组织缺血缺氧可诱发氧化应激反应、炎症反应等导致的神经元损伤、死亡,尤其海马、皮质等重要功能区域的损伤,从而导致学习记忆障碍^[9-11]。多项研究表明^[12-14],通过抑制脑组织的氧化应激和炎症反应及调节凋亡相关蛋白的表达抑制神经细胞凋亡



注:a:与假手术组比较, $P < 0.001$;

b:与模型组比较, $P < 0.001$ 。

图 2 各组大鼠皮质、海马的神经细胞凋亡率
(TUNEL 染色, $n = 4$)

的发生,均可以改善 VCI 所致的大鼠学习记忆障碍。

大量的临床及实验研究表明,右美托咪定对多种脑损伤具有神经保护的作用,其已知的神经保护作用机制包括:抑制炎症反应、抗氧化应激、抑制细胞凋亡及抗兴奋性神经毒性等^[15]。但右美托咪定是否对 VCI 具有保护作用及改善其认知功能少见相关的研究报道。因此,本实验通过建立 VCI 大鼠模型,观察右美托咪定对 VCI 大鼠的学习和记忆能力的影响,并探讨其相关机制。

永久结扎大鼠双侧颈总动脉导致慢性脑低灌注(chronic cerebral hypoperfusion, CCH)模型是研究 VCI 的经典动物模型,其能较好地模拟人慢性脑血流灌注不足造成的脑组织处于低灌注和低氧状态,而引起海马、皮质等重要功能区域的损伤,使大鼠的学习能力及记忆力降低^[16-17]。故本实验采用此方法建立 VCI 大鼠模型。经 Morris 水迷宫检测发现,在定位巡航实验中模型组大鼠的逃避潜伏期较假手术组明显延长,在之后的空间探索实验中与假手术组比较,模型组大鼠的逃避潜伏期延长、穿越原平台的次数明显减少,提示大鼠的空间学习和记忆能力出现认知功能障碍,说明本实验 VCI 大鼠模型建立成功。脑内生化指标检测结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠脑组织中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的含量均升高, SOD 和 GSH-Px 水平显著减少,而 MDA 含量显著增加,提示 VCI 大鼠脑组织存在有炎症反应增强和氧化应激。此外,模型组大鼠的皮质及海马神经细胞凋亡率较假手术组增

加,VCI 大鼠脑组织的神经细胞凋亡增强。以上结果表明,氧化应激、炎症反应及细胞凋亡参与了 VCI 的病理生理过程,导致认知功能障碍的发生,与文献^[11,18]报道一致。

经过连续 14 d 腹腔注射给予右美托咪定后,本实验结果显示,与模型组比较,右美托咪定组大鼠 Morris 水迷宫的逃避潜伏期缩短而穿越原平台的次数增多,提示 VCI 大鼠的空间学习和记忆能力得到了改善,说明右美托咪定可以改善 VCI 大鼠的学习记忆功能;与模型组比较,大鼠的脑组织中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 MDA 的含量均下降,而 SOD 和 GSH-Px 的活性增加,表明右美托咪定可以抑制 VCI 大鼠的炎症反应和氧化应激,增强机体抗氧化能力,从而对 VCI 大鼠有神经保护作用。此外,右美托咪定组大鼠皮质及海马的神经细胞凋亡率较模型组显著下降,皮质及海马神经细胞的病理损伤明显减轻,说明右美托咪定可以抑制 VCI 大鼠脑组织的神经细胞凋亡,减轻脑组织损伤,维护神经元网络结构的完整性,进而改善 VCI 大鼠的学习记忆障碍。

综上所述,右美托咪定对 VCI 大鼠的学习记忆有改善作用,其机制可能与抑制炎症反应、抗氧化应激和减轻细胞凋亡有关,但具体的作用机制有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study[J]. *Alzheimers Dement*, 2018,14(3):280-292.
- [2] Paradise MB, Sachdev PS. Vascular cognitive disorder[J]. *Semin Neurol*, 2019,39(2):241-250.
- [3] Yamanaka D, Kawano T, Nishigaki A, et al. Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats[J]. *J Anesth*, 2017,31(1):25-35.
- [4] 杨悦,杨磊,吴昱,等. 右美托咪定介导 Wnt 通路对七氟醚诱导的新生大鼠认知功能障碍的影响[J]. *中国医学科学院学报*, 2021,43(2):235-246.
- [5] 张铎,赵王成,路文浩. 右美托咪定对老年患者髋部手术

后认知功能及氧化应激与炎症反应的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2021,43(3):256-260.

- [6] 李锋,蔡明,娄淑杰. 血管性认知障碍发病机制的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2016,47(5):375-380.
- [7] Parfenov VA, Ostroumova OD, Ostroumova TM, et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019,15:1381-1402.
- [8] 陆俊玲,薛晓,段瑞,等. Diminazene 对慢性脑低灌注大鼠脑内炎症反应影响及机制研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2020,33(4):300-304.
- [9] Ding HG, Deng YY, Yang RQ, et al. Hypercapnia induces IL-1 β overproduction via activation of NLRP3 inflammasome: implication in cognitive impairment in hypoxemic adult rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2018,15(1):4.
- [10] Park JC, Han SH, Mook-Jung I. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease: a brief review[J]. *BMB Rep*, 2020,53(1):10-19.
- [11] 李锋霞. 益神方对血管性认知障碍海马神经元凋亡的保护作用及机制[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [12] 马献中,陈怡名,王保平,等. 龙首参葛丸对血管性痴呆大鼠认知功能的改善作用观察[J]. *中药材*, 2017,40(1):204-207.
- [13] 姜连浩. 七氟醚对老龄血管性认知障碍大鼠长期认知功能的影响及其机制研究[D]. 天津:天津医科大学, 2017.
- [14] 李利娟,韩志芬,李凌鑫,等. 栀子甙对慢性脑缺血认知障碍大鼠神经炎症反应的调节[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2020,51(4):480-487.
- [15] 陈艳艳,庄国栋,高明. 右美托咪定神经保护作用机制的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2021,25(1):141-144.
- [16] Xu X, Zhang B, Lu K, et al. Prevention of hippocampal neuronal damage and cognitive function deficits in vascular dementia by dextromethorphan[J]. *Mol Neurobiol*, 2016,53(5):3494-3502.
- [17] 孙成成,刘剑刚,刘美霞,等. 慢性脑低灌注致血管性痴呆的病理机制和模型建立[J]. *神经药理学报*, 2019,9(1):13-17.
- [18] 孙成成,刘剑刚,刘美霞,等. 参麻益智方对慢性脑缺血致血管性认识障碍大鼠学习记忆功能的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020,26(19):153-159.

收稿日期:2021-06-10;修回日期:2021-07-08