

本文引文格式:蒋利和.转化医学理念下“药物设计与筛选前沿技术与方法”教学改革设想[J].右江民族医学院学报,2023,45(4):675-679.

【医学教育】

## 转化医学理念下“药物设计与筛选前沿技术与方法”教学改革设想

蒋利和<sup>1,2</sup>

(1. 右江民族医学院基础学院,广西 百色 533000;

2. 广西大学医学院,广西 南宁 533000)

**摘要:**“药物设计与筛选前沿技术与方法”是基础研究成果与临床医学密切结合的课程,具有转化医学的特征。在转化医学理念的指导下,调整“药物设计与筛选前沿技术与方法”的教学内容,优化知识结构,注重专业素质和能力的培养,体现工程设计的思维理念,并且开展对应的教学改革。让该课程成为药学、化学、检验学、临床医学、基础医学、与生命科学等多学科相互转化的桥梁课程。

**关键词:**转化医学;药物设计与筛选前沿技术与方法;教学改革

**中图分类号:**G642.0

**文献标识码:**A

**文章编号:**1001-5817(2023)04-0675-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.04.023

转化医学(translational medicine)出现于 20 世纪 90 年代,随后得到了巨大的发展。转化医学是一个新兴的领域,包括从基础科学到医学应用的多学科研究,这需要临床医生和基础科学家之间的密切合作<sup>[1-2]</sup>。转化医学的核心就是在基础研究和临床应用间建立有效的互动联系,通过跨学科协同,多机构合作,加速由“发现”到“实现”的转变,缩短基础研究与临床应用的距离,强调基础研究与临床应用双向循环<sup>[3-5]</sup>。

### 1 转化医学与“药物设计与筛选前沿技术与方法”密不可分

药物研发内容包括靶点发现、药物设计、药物的合成、作用机制研究、药效学研究、药动学研究、安全性评价、临床研究等阶段,是基础医学学科和临床医学学科的重要桥梁。“药物设计与筛选前沿技术与方法”是促进医学学生从基础医学研究走向临床治疗,又从临床治疗反馈到基础研究的重要课程之一。该课程包括新药开发中的知识和技术,能帮助学生理解早期药物靶点的发现和确认、药物分子的设计和合成、药效学筛选和药理研究之间的关系,理解安全性评价等新药临床前研究与转化医学之间天然的联系。“药物设计与筛选前沿技术与方法”具有转化医学的核心特征。而转化医学能促进药物研发各个环节、各模块之间的配合<sup>[6-7]</sup>。转化医学是基础研究和临床诊疗的桥梁,是药物研发从基础研究、临床前研究、临床研究到临床应用之间的重要桥梁。

### 2 “药物设计与筛选前沿技术与方法”教学现状

2.1 药物设计与筛选在美国的教学现状 在美国,药物设计与筛选方面的教学是医学和药学专业的核心基础课程。“药物设计与筛选前沿技术与方法”的教学侧重工程思维的培训。无论是药物设计还是药物筛选都强调方法的创新,其中对传统药物筛选方法的改造基于现代分子生物学和生物物理的知识体系飞速发展,特别是人工智能、机器学习的应用。随着人们对各种疾病机制有了更为深入的了解,研究者对新药发现逐步由早期的“神农尝百草”发展为“理性药物设计”和“整合药物化学”。这与目前国内药物筛选还依赖“让实验动物告诉实验结果”的思维方式有较大的区别<sup>[8-10]</sup>。因此,这对教师们的教学工作也提出了新要求。

#### 2.2 国内西部两所高校“药物设计与筛选”教学现状

作者先后在广西的“211”高校和另外一所医学类高校开设了“药物设计与筛选前沿技术与方法”课程,使用的教材是《药物筛选:方法与实践》(2007 年化学工业出版社出版的图书,作者是司书毅,张月琴),授课对象是制药工程、生物制药以及药学专业的本科生,课时为 36~40 个课时。

课程内容包括受体与新药研究筛选、酶抑制剂筛选方法、离子通道开放剂与阻滞剂筛选技术、基因表达调控筛选方法,微生物样品、植物样品、海洋生物等的筛选;天然产物的组合生物合成研究、宏基因组学方

**基金项目:**广西教育科学专项课题(2021ZJY1536);右江民族医学院教育教学改革常规项目(J2021-23)

**作者简介:**蒋利和(1976—),男,博士/博士后,研究员,博士、硕士研究生导师,研究方向:肿瘤药学、肿瘤生物学,E-mail:jianglihe@ymun.edu.cn

法、高通量与高内涵筛选方法、计算机辅助药物设计与虚拟筛选;抗细菌、抗结核、抗真菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗动脉粥样硬化、抗骨质疏松、抗糖尿病、抗心脑血管、老年性痴呆等药物筛选内容。其教学内容广泛繁杂,未能体现学科设计的工程性,未能体现转化医学理念,缺乏协同创新的概念。教学过程中容易出现科普性教学、被动性学习的局面;教学模式主要采用讲授式教学,强调基础知识的讲授,忽视与临床实际问题的有机结合,无法引导学生利用所学理论知识去分析和解决临床实际问题,不利于学生原始创新能力的培养和工程思维的养成<sup>[10]</sup>,也不能应对“从仿创药向首创药”的时代发展潮流。特别是在医学类高校开设该课程时,发现其内容与药学专业的诸多课程,如药物化学、天然药物化学、药理学等学科有重叠部分。因此很有必要在转化医学理念下“药物设计与筛选前沿技术与方法”开展教学改革。

### 3 转化医学理念下“药物设计与筛选前沿技术与方法”教学改革

3.1 教学改革的必要性 转化科学旨在了解转化研究过程中每一步背后的科学和操作原理,以此克服疾病研究中普遍且长期存在的挑战。虽然转化过程不是线性的,但几个不同研究阶段通常是可操作的,例如基础、临床前、临床、临床实施和公共卫生研究,每个阶段之间转移知识需要关键的转化工作<sup>[11-14]</sup>。

目前,创新药物研发已经纳入“健康中国 2030”等国家药品安全战略规划,创新型药学人才培养势在必行。在医学类高校开展“药物设计与筛选前沿技术与方法”课程的教学,既要防止课程内容重叠,又要体现药物筛选技术的前沿性,侧重药物从“海选”到“精选”、“仿创药”向“首创药”的变化要求<sup>[15]</sup>。“药物设计与筛选前沿技术与方法”发展自工程技术,课程内容涉及到大量药物设计、计算机、生物物理学、化学、生物医学工程等工程方面的专业知识,而工程学科知识体系更新

快。因此教学课程内容的更新至关重要,并且要结合临床反馈,侧重药物创新链的全过程<sup>[15-16]</sup>。总的来说,为了适应前沿医药科技迅猛发展对新世纪创新型医学人才的需求,“药物设计与筛选前沿技术与方法”需要在转化医学理念指导下,调整教学内容,优化知识结构,体现工程思维,因此将转化医学理念融入“药物设计与筛选前沿技术与方法”,使其成为桥梁课程,具有现实意义<sup>[17]</sup>。“药物设计与筛选前沿技术与方法”课程主要针对药学及制药工程的本科生,此类学生在校接受系统性的医学类学科讲授,拥有基础的医药理论知识储备,具有深入了解医药科学研究与实际应用的现实要求。但受传统本科课程设计局限,药学类本科生缺乏工程设计思维与创新实践训练,对现代分子生物学的迅猛发展和交叉融合缺乏认识,对生物、物理、化学等日新月异的工程知识体系缺乏了解。如何在转化医学理念的指导下,进行药物筛选技术前沿的学习与探索,构建学科理论、工程生产与前沿创新之间的桥梁,对贯通学生知识体系、启发学生创新思维、引导学生未来发展,具有极为重要的意义。

### 3.2 转化医学理念下“药物设计与筛选前沿技术与方法”教学改革内容

3.2.1 在转化医学理念指导下,修订和完善教学大纲 课程教学内容是保障学生培养质量的必备环节,在学生成长成才中具有全面、综合和基础性作用。为了促进医学学生从基础医学拓展到临床治疗思维认知,本研究组织相关领域的研究人员或具有相关学科背景的人才,从转化医学理念入手,参考《药物设计学》(全国普通高等医学院校药学类专业“十三五”规划教材)(作者:姜凤超,主编出版社:中国医药科技出版社出版时间:2016年7月)以及最新的前沿技术,重新开展了“药物设计与筛选前沿技术与方法”教案设计。采用新教学内容形成五大模块。见表1、表2。

表1 《药物设计与筛选前沿技术与方法》新旧对比

序号	章名(旧)	章名(新)
第一章	概论	概论,药物靶点理论
第二章	受体与新药筛选研究	传统药物筛选模型
第三章	酶抑制剂概念与一般筛选方法	先导化合物优化
第四章	离子通道开放剂与阻滞剂及一般筛选方法	化合物片段的分子筛查技术
第五章	基因表达调控与一般筛选方法	基于结构的分子药物设计技术
第六章	微生物药物样品的筛选	DNA 编码化合物库筛选和适配体技术
第七章	植物样品的筛选	人工智能虚拟药物设计
第八章	海洋生物的筛选	临床大数据与药物设计
第九章	天然产物的组合生物合成研究	组学、高通量与高内涵筛选方法
第十章	宏基因组学方法	干细胞、类器官与药物筛选
第十一章	高通量与高内涵筛选方法	基因编辑技术与药物筛选

表 1(续) 《药物设计与筛选前沿技术与方法》新旧对比

序号	章名(旧)	章名(新)
第十二章	计算机辅助药物设计与虚拟筛选	抗体药物的设计
第十三章	抗细菌药物的筛选	纳米药物
第十四章	抗结核药物的筛选	新药临床试验
第十五章	抗炎、抗动脉粥样硬化药物的筛选	医院制剂
第十六章	抗骨质疏松、抗糖尿病药物筛选	循证药学与老药新用筛选策略
第十七章	抗心脑血管药物筛选	医院实践

表 2 “药物设计与筛选前沿技术与方法”的教学内容重构

序号	章名	主要教学内容
第一章	概论、药物靶点理论	药物设计与筛选的发展历史
第二章	传统药物筛选模型	传统药物发现模型,开展 track 课程教学
第三章	先导化合物优化	介绍结合模式预测、骨架跃迁、结合亲和力优化、构象稳定性评估
第四章	化合物片段的分子筛查技术	建立高质量片段库,筛选和识别与靶蛋白弱结合的活性片段,构建虚拟片段库;利用计算机方法对片段分子进行结构优化。开展“专题文献阅读+科研小课题”
第五章	基于结构的分子药物设计技术	Pymol 软件、同源建模、ChemDraw 软件、小分子数据库、分子对接软件、3D-QSAR 模型构建、分子动力学模拟。开展“专题文献阅读+科研小课题”
第六章	DNA 编码化合物库筛选和适配体技术	DNA 编码化合物库和核酸适配体技术作为筛选小分子药物的新技术的进展和流程。开展 track 课程教学
第七章	人工智能虚拟药物设计	深度学习、机器学习和图像识别等计算机辅助药物设计,虚拟高通量筛选技术 Alphago 的应用。药物筛选中常见软件和数据库
第八章	临床大数据与药物设计	临床数据库、信息学,药物筛选的数据库以及相关的软件。开展“专题文献阅读+科研小课题”
第九章	组学、高通量与高内涵筛选方法	高通量筛选,高内涵筛选原理和最新的应用。包括药物作用机制、代谢途径和潜在毒性等。
第十章	干细胞、类器官与药物筛选	干细胞的特性,干细胞来对药物进行筛选的研究进展和案例,类器官的发展、优缺点,以及在药物筛选中的应用。开展 track 课程教学
第十一章	基因编辑技术与药物筛选	基因治疗概念及策略,基因药物的研发、第三代 CRISPR/Cas9 技术在药物研发中的应用
第十二章	纳米药物	纳米靶向药物,纳米材料的选择策略等内容
第十三章	抗体药物的设计	以恩美曲妥珠单抗为例子,介绍临床抗体药物的使用特别是肿瘤免疫治疗。介绍抗体药物设计方法和思路
第十四章	循证药学与老药新用筛选策略	循证药学与老药新用筛选策略
第十五章	医院制剂	介绍医院在临床实践下,自主研发制剂的实践
第十六章	新药临床试验	临床伦理、生物安全、新药临床试验方案设计等课程和内容,帮助学生了解到新药研发是如何根据临床实际需求和临床前研究数据
第十七章	医院实践	到医院药房、药物研究平台开展调研实践

注:第一教学模块:体现传统化学药物设计,侧重工程思维训练,包括第一章,第二章,第三章,第四章,第五章,第六章;第二教学模块:体现临床医学生物信息学、人工智能与药物研发的融合侧重原始创新思维训练,包括第七章,第八章,第九章;第三教学模块:体现医学生物技术与药物筛选的融合,反映最新进展,包括第十章,第十一章,第十二章;第四教学模块:体现临床转化与药物研发的融合理念,包括第十三章,第十四章,第十五章;第五教学模块:转化医学理念下的医院药物开发实践,包括第十六章,第十七章。

新“药物设计与筛选前沿技术与方法”的教学内容编制以体现最新的药物设计和药物筛选方法为根本,充分体现基因组学、蛋白组学、计算化学、分子生物学、结构生物学、生物信息学、临床医学知识和技术。特别包括基因编辑与药物研发,基因诊断与基因药物、纳米药物研发等新技术的应用。还专门设定了循证药学与

老药新用筛选策略、医院制剂、新药临床试验、医院实践等教学内容,完全体现了转化医学理念,体现了医学最新技术在药学的应用,实现了从基础教学到临床应用的思维转化,并将转化医学融入其中<sup>[18-21]</sup>。通过介绍基础研究中疾病的认识和新药的发现,基础知识向新诊断,治疗和预防方法的转移过程,挖掘学生产品

开发,以及如何形成治疗药物和诊断试剂的原创能力。另外,新的教学内容还将人工智能(深度学习)虚拟药物研发、生物信息技术与药物研发纳入教学,增加与时俱进的技术发展,体现药学的工程思维,整合药物理念<sup>[21-22]</sup>。

3.2.2 以转化医学理念提高教师素养 不断学习循证医学、转化医学、精准医学等现代医学发展新模式,学习、理解转化医学的理念。积极思考转化医学与教学内容的关联,在备课时将转化医学的思维和实践经验有机融合到药物设计知识体系,促进日常教学工作改革。教师积极参加临床实践,扩充临床知识,培养临床思维;积极构建大学药学教师与临床药师、临床医师的沟通渠道,搭建不同学科教师之间的交流平台。针对药理学某些章节或某一疾病,从不同角度展开讨论,将疾病分析透彻,系统地理解疾病的发生、发展、药物治疗及作用原理,使多学科在交叉知识点上正确融合。

3.2.3 以转化医学理念为指导,构建“产学研”教学新模式 在教学过程中,坚持以转化医学理念为指导,结合以病例为基础的学习教学法和循证药学教学法等,丰富教学方法<sup>[23]</sup>;邀请专家名师进行专题汇报,拓展教学内容;组织开展企业技术实践,加深教学效果。多角度构建“产学研”教学新模式,灵活授课,激发学生积极性,提升课程教学效果。

具体而言,本课程预计在转化医学理念指导下,进一步开展教学方法与教学模式的重大改革。为此在本课程教学中,由不同方向的老师或者知名专家根据其自身的药物的研发背景开设专题讲解,共同组成一门课程,并且到知名企业开展技术学习,“以产学研结合的模式”创新药物研发学习体验<sup>[24]</sup>。具体而言,我们将依托学校新获批的广西示范性现代产业学院“生物医药与大健康”产业学院,在教学中将邀请四川大学、暨南大学、马来西亚玛莎大学、广西大学、广西民族大学、苏州大学等高校教授开展讲座。教学过程中还将让学生到医院进行体验,了解基础医学到转化医学的应用过程。在这一阶段的教学中,引入现有药物品种的升级作为学习案例,帮助学生理解新的药学基础研究是如何将上一次成功或失败作为新的起点开始新一轮的研究。总之,要通过线上线下融合、虚实融合、科教融合、理实融合、产教融合、国际融合,实现一门课程“提问式、启发式、讨论式、科研式”教学,为学生搭建学习知识、创新知识和应用知识的平台。

3.2.4 以转化医学理念为指导,体现药物设计(工程设计)能力 目前我国的创新药多数为 Me too 类药物,甚至有的没有达到真正 Me too 药物的标准,这反映出我国在药物设计源头创新能力缺失。培养具有药物设计(工程设计)原创能力是解决这一问题的关键。

为此,教学中将积极打破学校、学科固有屏障,建立以药物设计与筛选为主体,化学、药学、检验学、生命科学、基础医学等多学科有机融合、交叉的课程教学体系,特别是要融入新工科,教学中体现新技术、新产业和新经济的需求。而药物靶点的确定是需要生命科学、医学和药学等学科共同研究探讨,要让学生系统掌握化学、生物学、药学、临床医学、药物制剂技术的基本理论知识。在转化医学和精准医学时代背景下“精确,准时,共享,个体化”的药物设计思路,临床药学知识更是需要临床医生的参与,药物设计也将走向多学科融合的临床导向研发模式<sup>[25-26]</sup>。临床试验可能对药物靶点确认乃至新药发现起到关键作用。如可以在教学中举例克唑替尼,克唑替尼起初基于 c-MET 激酶结构设计;在临床试验中发现两名携带 ALK 基因重排的 NSCLC 患者有较好的治疗效果。根据这一临床发现,研究者开展了激酶选择实验,发现是 MET/ALK/ROS 的强效抑制剂。由此经过修改临床试验方案,取得较好的临床数据。克唑替尼于 2011 年通过 FDA 获批上市,这距离发现克唑替尼的 ALK 抑制活性仅过了 4 年时间,克唑替尼目前已经当前 ALK 阳性的晚期非小细胞肺癌患者标准药物。

3.2.5 以转化医学理念为指导,提高科研原创能力 教学实践中开展“专题文献阅读+科研小课题”教学;结合虚拟仿真实验教学项目、科研创新项目、学生大创项目开展项目研发教学。以项目为驱动开展大学生创新创业计划的项目实践可有效加强大学生创新创业能力培养,推动学生全面快速成长。教师可以以项目为动力,为学生精心设计创新创业训练计划项目,在课题的学习和实施中激发他们的创新意识和创业精神,同时帮助学生积累丰富的创新创业知识与技能,使得学生一如既往地保持创业的积极性,从而确保创新创业项目的可操作性。因此,在学习之余倡导学习成员积极申请校外创新创业项目,通过项目的申报和开展提升其知识应用能力和创新思维能力。同时在课堂上开展文化素质培养,大力激发学生参加各种科技竞赛的热情,利用相关学科的人才培养基地、国家及省部级的重点实验室结合国家级的重大项目,大力鼓励学生参加科学实践工作,增强学生在各种条件下的创新意识<sup>[24,26]</sup>。

#### 4 小结

在转化医学理念下,开展“药物设计与筛选前沿技术与方法”教学内容重构建,提升教师结合转化医学的授课能力,采用多种教学方式,提高学生原创能力,打造转化医学理念下“药物设计与筛选前沿技术与方法”全新教学,是值得尝试的实践。

## 参考文献:

- [1] HEGYI P, PETERSEN O H, HOLGATE S, et al. Academia europaea position paper on translational medicine; the cycle model for translating scientific results into community benefits[J]. J Clin Med, 2020, 9(5):1532.
- [2] WOOLF S H. The meaning of translational research and why it matters[J]. JAMA, 2008, 299(2):211-213.
- [3] GOLDBLATT E M, LEE W H. From bench to bedside: the growing use of translational research in cancer medicine[J]. Am J Transl Res, 2010, 2(1):1-18.
- [4] DODSO S E, KUKIC I, SCHOLL L, et al. A protocol for retrospective translational science case studies of health interventions[J]. J ClinTransl Sci, 2021, 5(1):e22.
- [5] 陈颖, 侯宁宁, 李闻涓. 浅析转化医学研究建设与发展的意义[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(9):1-5.
- [6] 柯博文. 基于转化医学理念的药学研究生教学[J]. 药学教育, 2020, 36(2):41-44.
- [7] 陆莉, 李晓蓉, 熊杰, 等. 以转化医学理念指导药理学教学探讨[J]. 基础医学教育, 2021, 23(7):455-457.
- [8] 陆涛. 人工智能在医药领域的应用[J]. 药学进展, 2020, 44(1):1-3.
- [9] 丁克. 药物发现与设计新策略的前沿发展[J]. 药学进展, 2022, 46(1):1-3.
- [10] 徐淑静, 丁当, 刘新泳, 等. 整合药物化学——药物发现中的新范式[J]. 药学学报, 2022, 57(10):2889-2901.
- [11] RECKE A, LUDWIG R J. From bedside to bench—reverse translational medicine. Scientific lessons from revertant mosaicism in ‘knockout’ humans [J]. Exp Dermatol, 2014, 23(8):549-550.
- [12] COHRS R J, MARTIN T, GHAMRANI P, et al. Translational medicine definition by the european society for translational medicine [J]. Eur J Mol Clin Med, 2014, 2(3):86.
- [13] XINGLONG W, ENA W, FRANCESCO M M. Translational medicine is developing in China: a new venue for collaboration[J]. J Transl Med, 2011, 9:3.
- [14] WANG D C, WANG X D. Discovery in clinical and translational medicine [J]. ClinTransl Med, 2021, 11(10):e568.
- [15] 林敏聪, 张胜军. 转化医学——搭建药物研发临床前到临床研究的桥梁[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(22):180-181.
- [16] 洪俊丽, 徐志成, 许贯虹. “药物研发链”培养创新能力的教学改革与实践[J]. 教育教学论坛, 2021(3):81-84.
- [17] 刘昌孝. 精准药学:从转化医学到精准医学探讨新药发展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(1):1-18.
- [18] 郭宗儒. 简析仿创药向首创药的转轨[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(17):1657-1670.
- [19] 单芳, 周逸萍, 王晓冬, 等. 转化医学对人才培养的启示研究[J]. 中国医学教育技术, 2016, 30(6):644-646.
- [20] 赵金涛, 孙瑶, 迟男男, 等. 转化医学理念在高校医学教育改革中的探索应用[J]. 中国校外教育, 2018(10):36, 38.
- [21] 张勇, 赵一秀, 杨宝峰. 整合药学发展的战略思考[J]. 中国工程科学, 2021, 23(1):185-192.
- [22] 李风雷, 胡乔宇, 熊若凡, 等. 基于深度学习的药物设计方法[J]. 自然杂志, 2021, 43(5):383-390.
- [23] 廖素婵, 李艳丽, 黎昀, 等. “导+学”混合教学模式在生理学教学的应用与实践[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(2):297-299.
- [24] 付伟, 李炜, 祝晨, 等. 以“学”为中心的 药物设计学混合式教学研究[J]. 药学教育, 2021, 37(6):47-50.
- [25] 王炳杰, 房蕾, 刘万卉, 等. 以产学研结合创新药物研发为导向的纳米药物教学[J]. 药学教育, 2018, 34(6):65-67.
- [26] 汪维鹏, 邓益斌, 杨红, 等. “一课六融合”课程+教学模式改革与实践[J]. 基础医学教育, 2021, 23(4):238-241.

收稿日期:2022-11-21;修回日期:2022-12-12

(上接第 651 页)

- [14] 周成超, 楚洁, 王婷, 等. 简易心理状况评定量表 Kessler10 中文版的信度和效度评价[J]. 中国临床心理学杂志, 2008, 16(6):627-629.
- [15] DABAGHIAN F H, RASSOULI M, SADIGHI J, et al. Adherence to prescribed medications of Iranian traditional medicine in a group of patients with chronic disease [J]. J Res Pharm Pract, 2016, 5(1):52-57.
- [16] 顾爱丹, 徐怀忠, 吴金兰. 苏州地区中青年 2 型糖尿病患者综合治疗依从性及血糖达标现状调查[J]. 华南预防医学, 2022, 48(7):875-877, 881.
- [17] 黄笋, 文艳玲, 陈健. 糖尿病患者服药依从性影响因素研究[J]. 中国社会医学杂志, 2016, 33(4):368-370.
- [18] 陈平, 郭怡, 吴一波, 等. 2 型糖尿病患者用药依从性轨迹及其影响因素[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(8):769-773.
- [19] 魏云, 朱大乔, 李玉梅. 成年人慢性病患者心理弹性对健康结局影响的研究进展[J]. 中国实用护理杂志, 2019, 35(5):391-395.
- [20] 易晓玲, 陈开文, 尹华, 等. 患者用药心理调查与治疗依从性的关系研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(30):3089-3091.

收稿日期:2023-02-22;修回日期:2023-04-04