

3 讨论

短暂性全脑缺血可诱发一系列病理性反应,最终导致海马、皮质等敏感性脑区的神经元损伤。L-VGCCs通过介导 Ca^{2+} 内流,在短暂性全脑缺血及再灌注的信号转导过程中扮演着重要的角色^[1,9-10]。 α_{1C} 亚基作为神经型 L-VGCCs的主要功能亚基,通过膜内疏水的 C端所包含的多个功能结构域与其他信号分子相互作用而调控通道功能^[1]。针对其信号转导机制进行深入研究,有可能发现新的缺血性脑损伤的治疗药物。

本实验以海马中总 RNA 为模板,设计 CT 的特异性上下游引物,通过 RT-PCR 方法较灵敏和特异性地扩增到目的片段。测序分析结果表明,目的序列中存在着 2 个单核苷酸多态性位点。在 CT cDNA 羧基末端插入 EGFP cDNA,构建 EGFP 融合的 CT 真核表达载体,为观察蛋白表达情况提供了重要的依据。EGFP 融合的 CT 真核表达载体的成功构建和表达,为我们进一步在体内外研究 α_{1C} 亚基的生物学功能及调节机制奠定了基础。

参考文献:

- [1] 侯筱宇, 张光毅. 中枢神经系统 L-型电压门控钙通道的功能调控与脑缺血 [J]. 生理科学进展, 2004, 35(1): 77-80.
- [2] Chin H. Molecular biology of neuronal voltage-gated calcium channels [J]. Exp Mol Med 1998, 30(3): 123-130.
- [3] Hirota K, Lambert DG. A comparative study of L-type voltage

sensitive Ca channels in rat brain regions and cultured neuronal cells [J]. Neurosci Lett 1997, 223(3): 169-172.

- [4] Wang HX, Gerkin RC, Nauen DW, et al. Coactivation and timing-dependent integration of synaptic potentiation and depression [J]. Nat Neurosci 2005, 8(2): 187-193.
- [5] Dohmetsch RE, Pajvani U, Fife K, et al. Signaling to the nucleus by an L-type calcium channel-calmodulin complex through the MAP kinase pathway [J]. Science 2001, 294(5541): 333-339.
- [6] Oliveria SF, Dell'Acqua ML, Sather WA. AKAP79/150 anchoring of calcineurin controls neuronal L-type Ca^{2+} channel activity and nuclear signaling [J]. Neuron 2007, 55(2): 261-275.
- [7] Fisher TE, Bourque CW. The function of Ca channel subtypes in exocytotic secretion: new perspectives from synaptic and non-synaptic release [J]. Prog Biophys Mol Biol 2001, 77(3): 269-303.
- [8] Hell JW, Westenbroek RE, Wamser C, et al. Identification and differential subcellular localization of the neuronal class C and class D L-type calcium channel α_1 subunits [J]. J Cell Biol 1993, 123(4): 949-962.
- [9] Luo CX, Zhu XJ, Zhang AX, et al. Blockade of L-type voltage-gated Calcium channel inhibits ischemia-induced neurogenesis by down-regulating NOS expression in adult mouse [J]. J Neurochem 2005, 94(4): 1077-1086.
- [10] Li XM, Yang M, Hu DH, et al. Contribution of downregulation of L-type calcium currents to delayed neuronal death in rat hippocampus after global cerebral ischemia and reperfusion [J]. J Neurosci 2007, 27(19): 5249-5259.

收稿日期: 2008-05-26 修回日期: 2008-07-05

本文编辑: 程春开

室旁核内微量注射催产素对大鼠胃缺血再灌注后胃黏膜胃泌素表达的影响*

张咏梅, 张文文, 张建福*

(徐州医学院生理学教研室, 江苏 徐州 221002)

摘要:目的 研究室旁核 (paraventricular nucleus PVN) 内微量注射催产素 (oxytocin, OT) 对大鼠胃缺血再灌注 (gastric ischemia/reperfusion GI/R) 后胃黏膜细胞胃泌素表达的影响。方法 采用夹闭大鼠腹腔动脉 30 min 去除动脉夹再灌注 1 h 的 GI/R 损伤模型, 于单侧 PVN 微量注射 OT。肉眼计数胃黏膜损伤指数, 并运用免疫组化实验技术观察了 PVN 微量注射 OT 对胃黏膜细胞胃泌素蛋白表达的影响。结果 PVN 微量注射 OT 可明显减轻 GI/R 损伤; PVN 内微量注射 OT 能明显减少 GI/R 后胃黏膜细胞胃泌素的表达, 侧脑室给予 OT 特异性拮抗剂 atosiban 后阻断 OT 对大鼠 GI/R 损伤的保护作用并使胃泌素的表达增加。结论 PVN 微量注射 OT 后对 GI/R 损伤具有显著的保护作用, 这种保护作用在脑内是由 OT 受体介导的, 在胃黏膜局部与抑制胃黏膜细胞胃泌素的表达有关。

关键词: 胃缺血 再灌注; 室旁核; 催产素; 胃泌素

中图分类号: R573.9; R338.2

文献标志码: A

文章编号: 1000-2065(2008)07-0424-05

* 基金项目: 国家自然科学基金 (30570671); 江苏省教育厅自然科学基金 (05KJB310134); 徐州医学院院课题 (07KJ58)

Effect of microinjection of oxytocin into the paraventricular nucleus on gastrin expression in gastric mucosa following gastric ischemia/reperfusion in rats

ZHANG Yongnei ZHANG Wenwen ZHANG Jianfu*

(Department of Physiology, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of microinjection of oxytocin (OT) into paraventricular nucleus (PVN) on gastric ischemia/reperfusion (GI/R) injury and gastrin expression. **Methods** GI/R injury was induced in rats by clamping the celiac artery for 30 min and then reperfusion for 1 h. A cannula was inserted into the unilateral PVN for microinjection of OT. The gastric mucosal injury index was counted grossly. The expression of gastrin in rat gastric mucosa was examined by immunohistochemistry. **Results** Microinjection of OT into PVN attenuated the gastric mucosal injury related to GI/R, and significantly decreased the expression of gastrin protein in gastric mucosa. The protective effects of OT could be blocked by pretreatment with atosiban, an OT receptor antagonist, into the lateral cerebral ventricle. **Conclusion** Microinjection of OT into PVN can significantly protect against GI/R injury. These central effects of OT are mediated via its receptors. The local mechanism at the gastric mucosa may involve the inhibition of gastrin expression.

Key words: gastric ischemia/reperfusion; paraventricular nucleus; oxytocin; gastrin

胃泌素是一种具有广泛的生理和病理作用的胃肠激素,由胃窦区 G 细胞释放,能够刺激壁细胞分泌胃酸增多,刺激肠嗜铬样 (enterochromaffin-like ECL) 细胞释放大量组胺引起组织炎症和血管通透性增加,胃泌素还可抑制幽门括约肌的紧张性,使其功能失调而引起胆汁返流,从而引起胃肠黏膜的炎症和溃疡等损害。但胃泌素有时也具有生长因子的作用,促进胃黏膜的生长^[1]。大鼠胃缺血/再灌注 (gastric ischemia/reperfusion, GI/R) 是目前常用的一种研究胃损伤的模型,其发生与多种因素有关,如胃黏膜内氧自由基生成过多、内皮素水平升高、胃微循环障碍、白细胞浸润、一氧化氮释放、胃酸分泌增多、前列腺素合成减少等^[2],而有关胃泌素在其中作用的研究较少。此外,下丘脑室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 对胃酸分泌、胃运动、胃电活动均有广泛的调节作用。PVN 内包含多种神经元,可分泌多种神经递质,其中包括催产素 (oxytocin, OT) 能神经元及其受体。PVN 以及 OT 能神经元及其受体参与对胃黏膜损伤的调节^[3],刺激 PVN 及 PVN 内微量注射 OT 能够减少胃酸分泌,减轻胃溃疡^[4];我们以前的研究发现电刺激 PVN 可减轻 GI/R 损伤^[5-6]。那么, PVN 内微量注射 OT 对 GI/R 损伤是否有影响呢? 这种影响是否通过胃黏膜局部胃泌素所介导呢? 因此,本研究通过建立 GI/R 模型,应用核团微量注射、免疫组化等方法,探讨了 PVN 内微量注射 OT 对 GI/R 损伤的影响及胃泌素在其中的作用机制。

1 材料和方法

1.1 试剂 OT 购自上海第一生化药业有限公司;

atosiban 购自深圳翰宇生物工程有限公司;胃泌素兔多克隆抗体、PowerVision 二步法免疫组化检测系统、DAB 显色试剂盒、枸橼酸盐缓冲液、多聚赖氨酸溶液购自北京中杉生物技术有限公司;其他试剂均为市售化学纯。

1.2 实验动物及分组 健康成年 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 (220~240 g), 雌雄不拘, 由徐州医学院实验动物中心提供 (使用许可号: SYXK [su] 2002-0038)。实验前禁食 24 h, 自由饮水。将 SD 大鼠随机分为 5 组, 每组 6 只: ①单纯 GI/R 组 (GI/R 组); ② PVN 内微量注射生理盐水 0.3 μ l 后进行 GI/R 组 (vehicle 组); ③ PVN 内微量注射 OT 600 ng/0.3 μ l 后进行 GI/R 组 (OT 组); ④侧脑室内微量注射 atosiban 1.2 μ g/5 μ l 后再进行 PVN 内微量注射 OT 600 ng/0.3 μ l 然后制备 GI/R 组 (OT + atosiban 组); ⑤侧脑室内微量注射 atosiban 1.2 μ g/5 μ l 后进行 GI/R 组 (atosiban 组)。

1.3 PVN 或侧脑室微量注射 动物在麻醉下 (10% 水合氯醛 400 mg/kg 腹腔注射) 固定于脑立体定位仪上, 按照 Paxinos 和 Watson 脑图谱^[7]及我们以前的方法^[5]定位 PVN (坐标: AP 1.5 mm, R 0.4 mm, H 7.7~7.8 mm, 门齿瓣低于耳间连线 3.3 mm) 和侧脑室 (坐标: AP 1.0 mm, L 1.5 mm, H 4.5 mm), 在 2 min 内将 OT 600 ng/0.3 μ l 微量注射到 PVN 或将 atosiban 1.2 μ g/5 μ l 注射到侧脑室。vehicle 组注射等体积的生理盐水。

1.4 GI/R 动物模型的制备 按 Wada 等^[8]方法进行。实验大鼠水合氯醛麻醉后, 仔细分离腹腔动脉与周围组织, 用小动脉夹夹闭腹腔动脉 30 min 后去

除动脉夹恢复血流再灌注 60 min。实验结束后取胃计数胃黏膜损伤指数。

1.5 胃黏膜损伤指数测定 参照 Guth等^[9]方法加以改进。以腺胃区局限于胃上皮的点状糜烂、溃疡、出血灶的长度累积计分,正常为 0 分;损伤小于 1 mm 计 1 分;1~2 mm 计 2 分;~3 mm 计 3 分;余类推。损伤宽度超过 1 mm 时,分数加倍。每组大鼠损伤分数的平均值为胃黏膜损伤指数。测量完胃黏膜损伤指数后将胃组织在 10% 中性甲醛溶液内固定,石蜡包埋切片后用于免疫组化染色。

1.6 免疫组化染色方法 胃泌素染色步骤按照北京中杉生物技术有限公司提供的 PowerVision 二步法免疫组化检测系统进行。DAB 显色,苏木精复染,梯度乙醇脱水,中性树胶封片。光镜下观察到胞质或胞核内有棕色颗粒者即为阳性细胞。用 Image-Pro Plus 图像分析系统对阳性细胞数进行半定量分析。以高倍视野下阳性细胞面积 (area)、平均光密度 (mean optical density MOD)、累积光密度 (integrated optical density IOD) 作为分析指标。对照实验以 PBS 缓冲液代替一抗。每例 3 张间断切片,每张切片随机选取 10 个视野,取平均值。

1.7 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用完全随机设计方差分析法 (ANOVA)。P < 0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 PVN 内微量注射 OT 对 GI/R 1 h 后胃黏膜损

伤的影响 首先我们观察到 GI/R 1 h 可引起胃黏膜明显损伤,其胃黏膜损伤指数为 143.6 ± 40.0 (GI/R 组);PVN 微量注射溶剂 (生理盐水) 后,GI/R 1 h 仍可引起明显的胃黏膜损伤,其损伤指数为 139.6 ± 35 (vehicle 组),与 GI/R 组差异无显著性 ($P > 0.05$);PVN 微量注射 OT 600 ng 后,可显著减轻 GI/R 1 h 后的胃黏膜损伤,胃黏膜损伤指数为 29.67 ± 13.37 ($P < 0.01$, vs vehicle 组)。

然后观察了 PVN 微量注射 OT 对 GI/R 损伤的保护效应是否由中枢内的 OT 受体介导。在 PVN 微量注射 OT 和 GI/R 之前,侧脑室注射 OT 受体拮抗剂 atosiban。结果表明,atosiban $1.2 \mu\text{g}$ 可完全阻断 OT (600 ng) 对 GI/R 损伤的保护效应,胃黏膜损伤指数为 136.4 ± 31.1 ($P < 0.01$ vs OT 组)。而侧脑室单独注射 OT 受体拮抗剂 atosiban 并不影响 GI/R 损伤,胃黏膜损伤指数为 147 ± 51.2 ($P > 0.05$ vs GI/R 组)。

2.2 PVN 内微量注射 OT 对 GI/R 后胃黏膜胃泌素表达水平的影响 为了阐明胃泌素是否介导 OT 的保护效应,我们采用了免疫组化方法观察了各组胃黏膜胃泌素蛋白表达水平的变化。结果发现,PVN 微量注射 OT (600 ng) 可明显减少 GI/R 1 h 后胃泌素蛋白的表达水平 ($P < 0.01$),经 Image-Pro Plus 系统分析 OT 组胃泌素表达阳性细胞面积、MOD、IOD 分别是 vehicle 组的 29.06%、53.64%、26.47%,而 atosiban 可取消 OT 的这种效应,胃泌素蛋白的表达水平升高,与 vehicle 组差异无显著性 ($P > 0.05$, 图 1、2)。

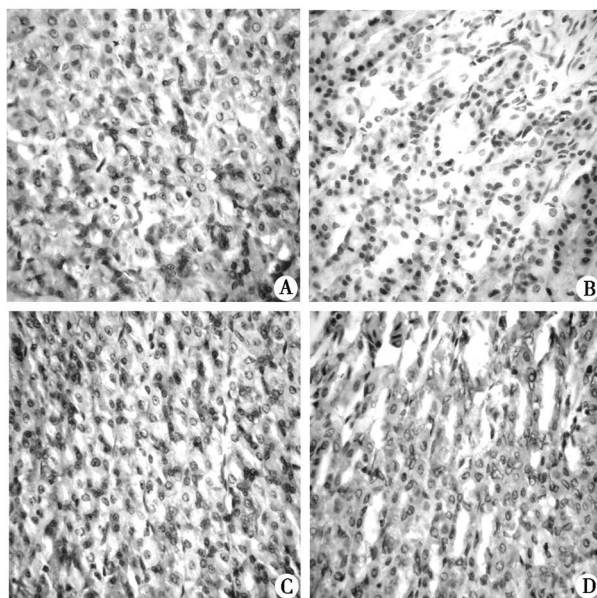


图 1 PVN 内微量注射 OT 对 GI/R 后胃黏膜胃泌素表达的影响 (免疫组化染色, $\times 400$)

A: vehicle 组; B: OT 组; C: OT + atosiban 组; D: atosiban 组

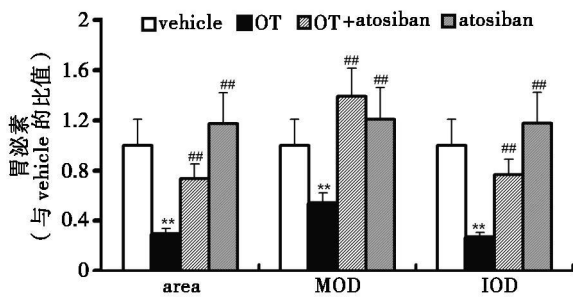


图 2 定量分析 PVN 内微量注射 OT 对 GI/R 后胃黏膜胃泌素表达的影响 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

与 vehicle 组比较: ** $P < 0.01$; 与 OT 组比较: ## $P < 0.01$

3 讨论

胃泌素既是一种胃肠激素, 又是中枢和外周神经递质。它主要由胃窦部 G 细胞分泌, 此外, 在胃底、十二指肠、空肠、人胰岛的 D 细胞、颊黏膜、舌、食管、中枢神经系统也含有胃泌素。胃泌素可促进胃酸分泌和黏膜的生长, 促进胃肠道的运动, 松弛幽门括约肌、胆道口括约肌和回盲部括约肌, 促进胃及上部肠道黏膜细胞的分裂增殖, 使胃黏膜增厚。胃泌素促进多种参与黏膜细胞增殖、分化和迁移的基因表达上调, 从而参与黏膜上皮细胞维护和重构^[10]。由于胃泌素促进胃酸分泌和组胺的释放, 因此认为胃泌素参与胃黏膜损伤的过程, 是一个重要的致损伤因素; 但也有文献报道外源性或内源性胃泌素在 100% 乙醇灌胃引起的胃损伤中起保护作用^[11]。可见, 胃泌素对胃黏膜损伤以及修复过程均有调节作用。本实验显示, GI/R 后伴随着胃黏膜损伤的产生, 胃黏膜细胞有大量的胃泌素表达, PVN 内给予 OT 在明显减轻 GI/R 损伤的同时, 胃黏膜细胞胃泌素的表达也明显减少, 而 OT 受体拮抗剂可以阻断 OT 对胃黏膜的保护作用, 并使胃黏膜细胞胃泌素的表达增多。因此, 我们认为, 胃泌素参与了 GI/R 损伤过程以及 PVN 内给予 OT 后对 GI/R 损伤的保护作用。

在 GI/R 损伤的发生发展过程中, 胃酸具有重要作用。如将 0.1 mol/L 盐酸灌入无缺血胃内, 未见明显的黏膜损伤; 用同样浓度的盐酸灌入缺血再灌注胃内, 则产生明显的胃黏膜损伤。如果改用低浓度 (0.05 mol/L) 的盐酸灌入缺血再灌注胃内, 其损伤程度远低于高浓度组^[12-13]。文献报道 PVN 内微量注射 OT 能够减少胃酸分泌, 减轻胃溃疡^[4]。我们以前的研究也发现电刺激 PVN 能明显减轻 GI/R 后胃酸分泌^[14], 外周给予 OT 也能使胃酸分泌量减

少, 酸度降低, 从而减轻 GI/R 损伤^[15]。因此我们推测 PVN 内微量注射 OT 后可使胃黏膜细胞胃泌素分泌减少, 进一步引起胃酸排出减少和胃酸度的降低, 从而减轻 GI/R 损伤。

综上所述, 我们可以得出以下结论: PVN 内注射 OT 对 GI/R 损伤具有显著的保护作用; 这种保护作用在中枢是由 OT 受体介导的, 在胃黏膜局部是通过增加胃黏膜细胞胃泌素的表达、抑制胃酸分泌来实现的。

参考文献:

- [1] Mao JD, Wu P, Xia XH, et al. Correlation between expression of gastrin, somatostatin and cell apoptosis regulation gene bcl-2/bax in large intestine carcinoma [J]. World J Gastroenterol 2005, 11 (5): 721-725.
- [2] Kim H, Hwan K in K. Role of nitric oxide and mucus in ischemia/reperfusion-induced gastric mucosal injury in rats [J]. Pharmacology 2001, 62(4): 200-207.
- [3] Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation [J]. Physiol Rev 2001, 81(2): 629-683.
- [4] Asad M, Shewade DG, Kounarvelou K, et al. Effect of centrally administered oxytocin on gastric and duodenal ulcers in rats [J]. Acta Pharmacol Sin 2001, 22(6): 488-492.
- [5] Zhang JF, Zhang YM, Yan CD, et al. Neuroregulative mechanism of hypothalamic paraventricular nucleus on gastric ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Life Sci 2002, 71(13): 1501-1510.
- [6] Zhang YM, Wei EQ, Li L, et al. Extracellular signal-regulated kinase pathways may mediate the protective effect of electrical stimulation of the paraventricular nucleus against ischemia-reperfusion injury of the gastric mucosa [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007, 34(8): 742-752.
- [7] Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates [M]. 2nd ed. Sydney: Academic Press 1986; F23-26.
- [8] Wada K, Kamisaki Y, Kitano M, et al. A new gastric ulcer model induced by ischemia-reperfusion in the rat: role of leukocytes on ulceration in rat stomach [J]. Life Sci 1996, 59(19): 295-301.
- [9] Guth PH, Aures D, Pauslen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine [J]. Gastroenterology 1979, 76(1): 88-93.
- [10] Jain RN, Samuelson LC. Differentiation of the gastric mucosa. II. Role of gastrin in gastric epithelial cell proliferation and maturation [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006, 291 (5): G762-G765.
- [11] Konturek SJ, Brzozowski T, Bielanski W, et al. Role of endogenous gastrin in gastroprotection [J]. Eur J Pharmacol 1995, 278 (3): 203-212.
- [12] Itoh M, Guth PH. Role of oxygen-derived free radical in hemorrhagic shock-induced gastric lesion in the rat [J]. Gastroenterology 1985, 88(5 Pt 1): 1162-1167.

- [13] Kawai T, Joh T, Iwata F, et al. Gastric epithelial damage induced by local ischemia-reperfusion with or without exogenous acid [J]. *Am J Physiol* 1994, 266(2 Pt 1): G263-G270.
- [14] 张咏梅, 张建福, 阎长栋, 等. 电刺激大鼠下丘脑室旁核对胃缺血一再灌注损伤的影响 [J]. *基础医学与临床*, 2002, 22(3): 264-267.
- [15] 张文文, 张建福, 徐明, 等. 催产素对大鼠胃缺血一再灌注损伤的作用 [J]. *徐州医学院学报*, 2007, 27(3): 141-144.
- 收稿日期: 2008-05-06 修回日期: 2008-07-05
本文编辑: 吴进

N-乙酰-L-半胱氨酸对大鼠胃缺血一再灌注损伤的影响*

周晓燕, 马小波, 张咏梅, 张建福*

(徐州医学院生理学教研室, 徐州医学院神经生物学研究中心, 江苏 徐州 221002)

摘要:目的 研究抗氧化剂 N-乙酰-L-半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 对胃缺血/灌注 (gastric ischemia/reperfusion, GI/R) 损伤的影响。方法 采用股静脉注射 NAC 后, 夹闭大鼠腹腔动脉 30 min 再灌注 1 h 的 GI/R 模型, 计数胃黏膜损伤指数 (gastric mucosal damage index, GMDI), 测定胃黏膜组织中丙二醛 (MDA) 含量、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, RT-PCR 法检测凋亡相关因子环氧合酶-2 (COX-2) 的表达。结果 股静脉注射 NAC 能降低 GI/R 胃黏膜损伤指数, 使胃黏膜组织中 MDA 含量减少, SOD 活性增强, 凋亡相关因子 COX-2 的表达减少。结论 NAC 对大鼠 GI/R 损伤具有保护作用, 这种保护作用是通过抑制氧化应激, 减少胃黏膜细胞凋亡而实现的。

关键词: N-乙酰-L-半胱氨酸; 胃缺血一再灌注; 胃黏膜损伤指数; 超氧化物歧化酶

中图分类号: R573; R338.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2065(2008)07-0428-03

Effects of N-acetylcysteine on gastric ischemia/reperfusion injury in rats

ZHOU Xiaoyan, MA Xiaobo, ZHANG Yongmei, ZHANG Jianfu*

(Department of Physiology and Department of Neurobiology, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To study the effect of antioxidant N-acetylcysteine (NAC) on gastric ischemia/reperfusion (GI/R) in rats. Methods After injection of NAC into femoral vein, the GI/R model was established by clamping the celiac artery for 30 min to induced ischemia and allowing reperfusion for 1 h. The rats were finally sacrificed to investigate gastric mucosal damage index (GMDI), determine the content of malondialdehyde (MDA) and the activity of superoxide dismutase (SOD) in gastric mucosa. The expression of apoptosis-related COX-2 was detected by RT-PCR. Results Injection of NAC into femoral vein could decrease gastric mucosal damage index, reduce the content of MDA, raise the activity of SOD and inhibit the expression of COX-2 in gastric mucosa following GI/R. Conclusion NAC can protect against GI/R injury by inhibiting oxidative stress and reducing cell apoptosis in gastric mucosa.

Key words: N-acetylcysteine; gastric ischemia/reperfusion; gastric mucosal damage index; superoxide dismutase

器官缺血一再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 时, 由于机体氧化系统和抗氧化系统失衡, 氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 产生增多, 在体内蓄积过多, 使器官组织的细胞膜脂质过氧化, 从而造成损伤^[1]。采用抗氧化剂防治器官 I/R 损伤已经受到了人们的重视。N-乙酰-L-半胱氨酸 (NAC)

是一种抗氧化剂, 作为谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的前体物质, 可以减轻 I/R 造成的机体损伤^[2]。但是 NAC 对 GI/R 损伤的影响及其可能的机制, 目前尚未见报道。因此, 本实验主要采用股静脉给予 NAC 后, 观察对大鼠胃缺血一再灌注 (gastric ischemia/reperfusion, GI/R) 损伤的影响, 测定胃黏膜组织

* 基金项目: 国家自然科学基金 (30570671); 江苏省教育厅自然科学基金 (05KJB310134); 徐州医学院院课题 (07KJ58)

* 通信作者: E-mail: zjf_xz@sina.com
(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net