

综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002489

针灸治疗阿尔茨海默病的分子生物学研究进展

李虹霖¹, 栾凯迪², 高伟², 孙琦月², 佟晓薇², 朱红奇², 齐慧敏², 夏昆鹏¹

(1. 黑龙江中医药大学附属第二医院康复三, 哈尔滨 150001; 2. 黑龙江中医药大学研究生院, 哈尔滨 150000)

【摘要】随着人口老龄化的加剧,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为一种不可逆的神经系统退行性疾病困扰着各国人民,给家庭及社会均带来了沉重的负担。针灸以其安全、简便、效果良好的优势在 AD 的临床治疗中发挥越来越重要的作用。该文归纳了近 5 年针灸治疗 AD 的分子生物学研究,总结了针灸通过调节异常蛋白的水平、调节中枢胆碱能系统、保护神经元、调节能量代谢、抑制炎症反应、上调自噬活性水平等途径达到治疗 AD 的作用,为临床应用针灸治疗 AD 提供理论基础。

【关键词】针灸;阿尔茨海默病;分子生物学;综述

【中图分类号】R34

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-10-22

Advances in molecular biology of acupuncture on treating alzheimer's disease

Li Honglin¹, Luan Kaidi², Gao Wei², Sun Qiyue², Tong Xiaowei², Zhu Hongqi², Qi Huimin², Xia Kunpeng¹

(1. Third Department of Rehabilitation, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine)

【Abstract】With the aggravation of population aging, Alzheimer's disease (AD), as an irreversible neurodegenerative disease, plagues people all over the world and brings a heavy burden to families and the society. Acupuncture plays an increasingly important role in the clinical treatment of AD with its advantages of safety, simplicity and good effect. This paper summarizes the molecular biology researches of acupuncture in the treatment of AD in the past five years and also concludes the treatment effects of acupuncture on AD achieved by regulating the level of abnormal proteins, regulating the central cholinergic system, protecting neurons, regulating energy metabolism, inhibiting inflammatory response, and increasing the level of autophagic activity. That provides a theoretical basis for the clinical application of acupuncture in the treatment of AD.

【Key words】acupuncture; Alzheimer's disease; molecular biology; review

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿、进展缓慢且不可逆的神经系统退行性疾病,多发于 70 岁以上的老年人。AD 发病机制的研究有很多,但仍无确切结论。目前比较公认的发病机制主要有 A β 淀粉样蛋白的神经毒性、Tau 蛋白过度磷酸化、慢性炎症、氧化应激、胆碱能神经元损伤、细胞凋亡、兴奋性氨基酸神经毒性、高胆固醇等。

AD 在中医学中属“痴呆”“善忘”等范畴,中医认为痴呆多由髓减脑消、神机失用所致,主要表现为呆傻愚笨,其病位主要在脑,与心肝脾肾的功能失调密切相关,证候特征以虚

为本,以实为标,证型主要分为髓海不足证、脾肾两虚证、气血不足证、痰浊阻窍证、瘀血内阻证^[1]。针灸是我国特有的一种治疗手段,在古代可分为刺法和灸法。随着时代的发展,针刺方法也得到了改良和创新,包括电针、穴位埋线、穴位注射等,在 AD 的治疗过程中多以督脉腧穴为主,再通过辩证分析选取相应的穴位。大量临床试验研究证实,针灸对 AD 有确切的治疗效果^[2-5],是中医治疗呆病的重要手段。现对近 5 年针灸治疗 AD 的分子生物学研究进行综述。

1 调节异常蛋白的水平

1.1 降低 β 淀粉样蛋白沉积

β 淀粉样蛋白(β amyloid protein, A β)级联学说是当前比较公认的 AD 发病机制假说。A β 的沉积会导致老年斑,引发慢性炎症,最终使神经元功能减退、神经元变性死亡,进而

作者介绍:李虹霖, Email: flyada001@163.com,

研究方向: 针灸康复治疗老年性痴呆。

通信作者: 夏昆鹏, Email: xkp850713@126.com。

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目(编号: QC2017116); 哈尔滨市科技创新人才资助项目(编号: 2016RAQXJ164)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200508.1503.004.html>
(2020-05-09)

导致 AD^[6]。降低 A β 的沉积是目前研究的热点。很多学者通过研究发现,针灸可以降低 A β 的沉积,但少有直接阻止 A β 聚集沉积的方式,一般可以通过上调血清中 A β 内化酶的含量、调节淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid protein precursor, APP) 分泌酶、促进载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 和 A β 结合成可溶性复合物等方法减少 A β 的产生或促进其代谢,从而降低 A β 的沉积^[7-9]。因此,对于针灸降低 A β 沉积的方式是否可以深入研究,将靶点细化,以引申出更多靶点,使治疗更有针对性。

1.2 抑制 Tau 蛋白过度磷酸化

病理状态下, Tau 蛋白过度磷酸化使神经元纤维缠结,造成微管异常扭曲,致使微管运输营养物质功能异常,引起神经元末端的树突和轴突萎缩。Tau 蛋白的异常过度磷酸化是导致 AD 发生的重要原因^[10],而抑制 Tau 蛋白过度磷酸化是防治 AD 的重要途径。吴羽楠等^[11]利用电针治疗 APP/PS1 转基因小鼠,结果显示电针百会穴能够有效抑制海马组织中丝氨酸-396 (serine-396) 位点上 Tau 蛋白的磷酸化程度,通过尼氏染色还观察到电针可以减少海马内神经元细胞的损伤,说明电针在减少 Tau 蛋白磷酸化的同时,还可以起到保护神经元的作用,与下文的保护神经元机制相吻合。

2 调节中枢胆碱能系统

胆碱能系统与学习记忆功能密切相关,经检测发现 AD 患者神经元中的烟碱型乙酰胆碱酯酶受体数量减少,胆碱乙酰转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT)、乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach)、乙酰胆碱酯酶 (cholinesterase, AChE) 的活性也显著减少,引发胆碱能系统功能异常^[12],改善胆碱能系统活性或许是治疗阿尔茨海默病的有效途径。近年来,针灸干预对胆碱能系统的研究取得了一定进展。李虹霖等^[13-15]通过动物实验发现,头穴丛刺可以激活环磷酸腺苷-cAMP 依赖性蛋白激酶-环磷酸腺苷效应原蛋白结合蛋白通路 (cyclic adenosine monophosphate-Protein kinase A-cAMP response element binding protein, cAMP-PKA-CREB),该通路与空间学习能力、逃避性记忆功能和长时程记忆密切相关^[16-17],上调海马区 ChAT 活性及下调 AChE 活性,对胆碱能系统有良性调节作用,显著改善大鼠的学习记忆能力,但该通路与胆碱能系统并未发现紧密的联系,笔者认为对此或许可以进行后续研究。

3 保护神经元

3.1 调节氧化应激

氧化应激是体内氧化过度,导致大量自由基产生,而自由基会诱发神经退行性疾病。有学者认为在 AD 的发病机制中,氧化应激的发生可能早于其他致病因素的改变,并且氧化应激会导致 A β 的聚集,从而促进 AD 的发生^[3],因此调节

氧化应激方案可能对防治 AD 有利。曹阳等^[18]的动物实验表明,针灸可以提高 AD 大鼠血清中谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的水平,并降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) (膜脂过氧化指标) 水平,说明针灸可能通过调节氧化应激保护神经元,从而提高 AD 患者的认知功能。

3.2 抑制细胞凋亡

神经元是学习记忆功能的物质基础,而细胞凋亡会导致脑内神经元丢失,与 AD 的发生发展关系密切^[19],因此近年来对细胞凋亡的研究比较流行。天冬半胱氨酸特异性蛋白酶-3 (cysteinyl aspartate specific protease-3, Caspase-3) 是细胞凋亡蛋白酶级联反应的必经途径,可以反映细胞凋亡的多少, B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma, Bcl-2) 是一种抗凋亡蛋白,可以防止 Caspase-3 激活,减少细胞凋亡的发生,而 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 是一种前凋亡蛋白,可以促进细胞凋亡的产生。动物实验研究发现针刺可以抑制 Caspase-3 激活和 Bax 蛋白表达,并且上调 Bcl-2 蛋白表达,减少细胞凋亡发生,使 AD 大鼠的学习记忆能力好转^[20-22],提示针灸或许在抑制细胞凋亡的某个环节发挥作用。

3.3 改善神经元突触可塑性

研究证实神经突触的病变与 AD 的发生机制紧密相关, AD 患者海马区内的突触密度明显降低^[23]。近年来针刺治疗 AD 改善突触可塑性机制的研究较少,但改善突触形态学可能会防止和阻止 AD 的发生和进展。王颖^[24]在实验研究中发现,电针可以有效抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase, GSK-3 β) 的活性和表达,改善突触形态学,防止 A β 的过度沉积,达到提高 AD 大鼠学习记忆能力的作用,并且电针频率为 50 Hz 的疗效更好。针灸在保护神经元的同时还降低了 A β 的沉积,说明不同机制之间并不是独立存在的,而是彼此之间相互交叉的。这也解释了针灸为什么可以干预多个靶点,体现了针灸治疗 AD 的优势。

3.4 上调神经营养因子的表达

神经营养因子的作用主要是保护神经元,调节突触可塑性,与学习记忆功能密切相关,因此调节神经营养因子的表达也可以作为一种治疗 AD 的手段。陈吉祥等^[25]发现电针百会穴可以上调大脑皮层中神经生长因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达,降低 A β 的沉积,达到改善 AD 小鼠认知功能的目的。近几年针灸调节神经营养因子的研究不多,笔者认为神经营养因子众多,可以对其进行筛查,找到与 AD 相关的神经营养因子,通过动物实验深入研究针灸对其的调节作用,为针灸治疗 AD 提供新靶点。

4 调节能量代谢

4.1 调节糖代谢

糖代谢紊乱会出现胰岛素抵抗和葡萄糖利用障碍,使

ATP生成减少,导致神经细胞凋亡,诱导AD发生。同时, $A\beta$ 引起胰岛素抵抗,糖代谢紊乱,又会加速AD病理进程,形成恶性循环^[26],甚至有学者称AD为3型糖尿病^[27],因此调节糖代谢也可能防止AD进展。Lai X等^[28]针刺AD大鼠的神门穴,发现大鼠的额叶及颞叶、丘脑及下丘脑糖和海马区的糖代谢水平与针刺前相比明显提高,认知功能也明显改善。还有研究表明音乐联合电针治疗AD小鼠对糖代谢的提高比单纯电针干预更明显^[29]。这些结果提示针灸可以通过提高糖代谢水平提高AD大鼠的认知水平。

4.2 改善线粒体形态结构

线粒体功能障碍与AD的发生发展有着密切联系。AD患者及动物的脑组织中都普遍有线粒体形态的改变,而线粒体形态结构的异常会导致线粒体功能异常,继而激活凋亡启动因子,加速细胞凋亡,从而引起AD的功能障碍^[30]。一些研究显示针灸能够下调线粒体分裂蛋白1(fission 1, Fis1)表达、上调视神经萎缩因子1(optic atrophy 1, OPA1)表达,有效调节线粒体分裂蛋白与融合蛋白的失衡,改善线粒体超微结构的异常,而且还可以上调沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIR1;可以有效避免线粒体的损伤)的表达,防止海马神经元线粒体中亲环素D(cyclophilinD, CypD)的表达过度,维持线粒体膜内外渗透平衡,达到改善AD认知功能的目的^[31-33]。目前对针刺调节线粒体能量代谢的研究有很多,屈红艳等^[34]从沉默信息调节因子3(silent information regulator 3, SIR3;作用于线粒体内蛋白质)在AD中起保护作用的角度探讨针刺改善线粒体能量代谢的途径,为针刺防治AD的可能机制提供了新思路。

5 抑制炎症反应

炎症反应被认为是AD的重要发病机制之一^[35]。研究表明AD患者及大鼠脑内均发现有胶质细胞向SP汇集,形成慢性炎症,导致细胞凋亡,而凋亡的神经细胞又会重新诱发炎症反应,形成恶性循环,导致AD病情加重^[36]。谢璐霜等^[37]发现M2型小胶质细胞可以清除 $A\beta$ 斑块,而电针百会穴可以调节小胶质细胞M1、M2的极化失衡,促进 $A\beta$ 斑块的清除,阻止细胞凋亡,达到治疗目的。徐耀^[38]在研究中发现“嗅三针”可以通过抑制炎症因子(白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β)的释放,防止炎症反应的扩散,从而改善AD小鼠的学习记忆能力,但该针法发挥作用的前提是嗅觉通路的完整。针灸还有助于改善 $A\beta$ 1-42诱导AD大鼠海马齿状回神经元和星形胶质细胞的超微病理变化,抑制慢性炎症发生^[39]。以上研究都提示针刺可以通过抑制慢性炎症的机制达到治疗AD的效果,并且有较好疗效的原因之一可能是它在降低 $A\beta$ 沉积的同时抑制了炎症反应的发生,破坏了其恶性循环。

6 上调自噬活性水平

自噬是一种清除异常蛋白和细胞器的过程,也是维持神经元细胞功能的保护机制。自噬障碍会导致 $A\beta$ 过度沉积和清除 $A\beta$ 的能力障碍^[40]。朱青春等^[41]认为自噬与凋亡在功能上存在一定联系,电针“百会、涌泉”可以上调海马组织中自噬效应蛋白的水平,介导促凋亡相关蛋白p53的表达,对抗细胞凋亡的发生,改善受损组织的结构。薛卫国等^[42]的实验研究证实了细胞内 $A\beta$ 沉积与细胞自噬障碍确实存在相互促进的关系,而电针干预可以调节AD小鼠紊乱的自噬过程,有效减少变性的“暗神经元”及皮质神经元凋亡,从而减轻AD小鼠的病理症状,提示针灸可以通过调节自噬相关蛋白,改善细胞凋亡及 $A\beta$ 的过度沉积,以提高学习记忆能力。

综上所述,AD的发病机制非常复杂,各个机制之间相互交叉,非单因素所致,其具体机制至今未明。针灸可以有效防治AD,其多靶点干预的优势不言而喻。通过上述总结分析可以发现一些需要注意的问题:首先,目前还没有统一的AD动物模型,各种造模方法并不能真正模拟AD的发展趋势,并且一些模型培养周期长,价格昂贵,给实验带来诸多不便,因此AD的造模方式是今后研究的一大热点;其次,虽然上述实验均显示针灸对AD的疗效确切,但并没有统一针法及选穴标准,因此对于针法和选穴的研究或许可以深入探讨;最后,在临床治疗中,多途径的综合治疗更加普及,因此应加强针灸联合其他方法的综合治疗机制研究,将中医的整体观及综合治疗体现在实验研究及临床治疗中,为治疗AD提供理论基础及新途径。

参 考 文 献

- [1] 范彬歆,林丹红.从阳论治老年性痴呆的中医康复思想[J].中医杂志,2019,60(2):114-118,130.
- [2] 李虹霖,李默,王玉珏,等.头穴丛刺对阿尔茨海默患者胆碱能系统的影响[J].针灸临床杂志,2015,31(11):17-18.
- [3] 史殿志.阿尔茨海默病患者血清氧化应激相关指标及 $A\beta$ 水平测定的临床意义[J].中国医药导报,2017,14(7):117-120.
- [4] 李虹霖,徐飞,夏昆鹏,等.头穴丛刺疗法对阿尔茨海默病患者氧化应激相关指标的影响[J].吉林中医药,2016,36(1):88-90.
- [5] 孙赫楠,朱曼迪,张威.针灸百会、涌泉穴治疗阿尔茨海默病对血浆乙酰胆碱、 β 淀粉样蛋白的影响[J].世界中医药,2018,13(11):2855-2857,2861.
- [6] O'Bryant SE,Johnson L,Edwards M,et al. The link between C-reactive protein and Alzheimer's disease among Mexican Americans[J]. J Alzheimers Dis,2013,34(3):701-706.
- [7] 汤双红,杜艳军,肖佳欢,等.针灸上调血清 $A\beta$ 内化酶对阿尔

- 茨海默病大鼠学习记忆能力和 β 淀粉样蛋白沉积的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(11): 692–697.
- [8] 张学婷. 电针“百会、涌泉”对 APP/PS1 双转基因小鼠海马 $A\beta$ 1–42 以及 ApoE 水平的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [9] 李昱颖. 电针对 APP/PS1 转基因小鼠行为学及皮层 Klotho 基因表达的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [10] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. Science, 2002, 297(5580): 353–356.
- [11] 吴羽楠, 陈吉祥, 陶静, 等. 电针百会对 APP/PS1 转基因小鼠学习记忆能力及 Tau 蛋白磷酸化的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(5): 432–436.
- [12] Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(1): 92–104.
- [13] 李虹霖, 高伟, 夏昆鹏, 等. 头穴丛刺对阿尔茨海默病大鼠海马区 ChAT、AChE 表达的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(4): 403–408.
- [14] 李虹霖, 徐飞, 夏昆鹏, 等. 头穴丛刺对 AD 大鼠 cAMP–PKAc–CREB 及胆碱能的影响[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(11): 81–84.
- [15] 徐飞, 王玉珏, 张可兴, 等. 头穴丛刺针法对 $A\beta$ 1–42 致阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力及胆碱能系统的影响[J]. 中国药物依赖性杂志, 2018, 27(3): 202–205, 224.
- [16] Liang HM, Geng LJ, Shi XY, et al. By up-regulating mu- and delta-opioid receptors, neuron-restrictive silencer factor knockdown promotes neurological recovery after ischemia[J]. Oncotarget, 2017, 8(60): 101012–101025.
- [17] Zhang X, Zhang Q, Tu J, et al. Prosurvival NMDA 2A receptor signaling mediates postconditioning neuroprotection in the hippocampus[J]. Hippocampus, 2015, 25(3): 286–296.
- [18] 曹阳, 张森, 李虹霖, 等. 头穴丛刺对 AD 大鼠血清 SOD、GSH–Px 及 MDA 的影响[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(4): 132.
- [19] Odonkor CA, Achilefu S. Modulation of effector caspase cleavage determines response of breast and lung tumor cell lines to chemotherapy[J]. Cancer Invest, 2009, 27(4): 417–429.
- [20] 李虹霖, 徐飞, 夏昆鹏, 等. 头穴丛刺对 AD 大鼠神经细胞凋亡的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(2): 245–247.
- [21] 李向宇, 徐乐, 柳垂亮, 等. 电针对异氟醚引起的 APP^{swe}/PS1^{dE9} 小鼠学习记忆能力及海马激活型 Caspase–3、Bcl–2/Bax 变化的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(1): 24–30.
- [22] 张翠翠. 针刺对 AD 模型大鼠海马凋亡相关蛋白 Caspase–3 的影响[J]. 四川生理科学杂志, 2014, 36(2): 62–63.
- [23] Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure[J]. Science, 2002, 298(5594): 789–791.
- [24] 王颖. 不同频率电针调控 GSK–3 β 对 AD 大鼠脑内 $A\beta$ 及突触形态影响及机制的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [25] 陈吉祥, 吴羽楠, 郑雅娟, 等. 电针百会穴对 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆及脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(6): 642–647.
- [26] 李玉梅, 付剑亮. 阿尔茨海默病的糖代谢紊乱机制[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(23): 6065–6066.
- [27] 赵丹丹, 张翼飞, 马勤耘, 等. 糖代谢异常在阿尔茨海默病发病机制中的作用[J]. 诊断学理论与实践, 2016, 15(2): 185–189.
- [28] Lai X, Ren J, Lu Y, et al. Effects of acupuncture at HT7 on glucose metabolism in a rat model of Alzheimer's disease: an 18F–FDG–PET study[J]. Acupunct Med, 2016, 34(3): 215–222.
- [29] Jiang J, Liu G, Shi S, et al. Musical electroacupuncture may be a better choice than electroacupuncture in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neural Plast, 2016, 2016: 3131586.
- [30] Xie H, Guan J, Borrelli LA, et al. Mitochondrial alterations near amyloid plaques in an Alzheimer's disease mouse model[J]. J Neurosci, 2013, 33(43): 17042–17051.
- [31] 孙国杰, 罗磊, 杜艳军, 等. 针灸对 AD 模型大鼠海马神经元线粒体保护机制研究[J]. 中国针灸, 2014, 34(2): 157–162.
- [32] 罗磊, 孙国杰, 杜艳军. “益肾调督”针灸法对阿尔茨海默病大鼠海马神经元线粒体动力学相关蛋白的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(4): 270–274.
- [33] 李雅悦, 李广诚, 朱宏, 等. 针刺对阿尔茨海默病模型小鼠行为学及线粒体分裂蛋白 1、融合蛋白 1 表达和超微结构的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(2): 59–64.
- [34] 屈红艳, 邢文文, 李璐, 等. 针灸调节阿尔茨海默病患者线粒体 SIRT3 机制初探[J]. 陕西中医, 2019, 40(2): 244–246.
- [35] Cira D, Thomas HM. Neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2018, 125(5): 771–779.
- [36] Porcelli S, Crisafulli C, Donato L, et al. Role of neurodevelopment involved genes in psychiatric comorbidities and modulation of inflammatory processes in Alzheimer's disease[J]. Neurol Sci, 2016, 370: 162–166.
- [37] 谢璐霜, 吴巧凤, 唐勇, 等. 电针对阿尔茨海默病大鼠海马区 M2 型小胶质细胞极化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1816–1820.
- [38] 徐耀. “嗅三针”疗法调控阿尔茨海默病转基因模型小鼠的抗炎机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [39] 汤双红, 杜艳军, 陶一鸣, 等. 针灸对 $A\beta$ 1–42 诱导阿尔茨海默病模型大鼠齿状回神经元及星形胶质细胞超微结构的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(3): 281–286.
- [40] 陈昱, 朱伟, 邵国, 等. 细胞自噬在阿尔茨海默症中作用的研究进展[J]. 生理科学进展, 2019, 50(1): 63–66.
- [41] 朱青春, 崔国红, 邵水金, 等. 阿尔茨海默病大鼠自噬相关蛋白 Beclin–1 和凋亡相关蛋白 p53 表达变化及电针的调控作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(9): 68–71.
- [42] 薛卫国, 张忠, 许红, 等. 电针对 APP 转基因鼠神经元自噬途径的影响[J]. 针刺研究, 2014, 39(4): 272–277.

(责任编辑: 张辉洁)