

# 前列腺干细胞研究进展

任孝委<sup>1</sup>,林群芳<sup>1</sup>,周青<sup>2\*</sup>

(湖南中医药大学研究生学院,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

**[摘要]** 干细胞是一种具有自我复制能力的多潜能细胞,具备多向分化潜能、自我更新、高度增殖的特性,具备再生各类人体器官以及人体的潜在能力,被医学界戏称为“全能细胞”。目前逐渐发现它在许多疾病的发生和治疗中发挥重大作用。近年研究发现前列腺内一样地存在着前列腺干细胞,在特定的环境中可以分化发育为前列腺组织,并与前列腺某些疾病有关。本文就有关前列腺干细胞相关文献研究进行综述。

**[关键词]** 干细胞;前列腺;表面标志物

**[中图分类号]**R697.3

**[文献标识码]**A

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.04.021

## Research Progress on Prostate Stem Cells

REN Xiaowei<sup>1</sup>, LIN Qunfang<sup>1</sup>, ZHOU Qing<sup>2\*</sup>

(1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

**[Abstract]** Stem cells are a kind of pluripotent cells which can self-replicate, with characteristics of multilineage differentiation potential, self-renewal, and highly proliferation; stem cells with the potential function that regeneration of various tissues and organs and the body's under certain conditions, so they gain the nickname "totipotent cell" by the medical field. Now we gradually found that they had played an important role in the occurrence and treatment of many diseases. Prostate stem cells have been found in prostate in recent years, they can be for prostate tissue differentiation development under certain conditions, and have something to do with some prostatic diseases. This review focuses on the latest progress in the field of prostate stem cells.

**[Keywords]** stem cells; prostate; surface markers

干细胞是一类多细胞生物具有的多向分化潜能、自我更新的还没有发生分化或者分化较低的细胞。目前为止,人们认为干细胞所拥有的生物学特征:多分化潜能,低分化状态或者未分化状态,无穷自我更新能力以及迟缓的自我更新率。因为具备以上特征,干细胞可以维持自身数量的稳定,进而进一步分化为具有特定功能的组织。伴随着各种组织的干细胞被发现,今天也有人认为前列腺内同样存在干细胞。

## 1 前列腺干细胞存在的根据和表面标志物

### 1.1 动物前列腺干细胞

前列腺干细胞究竟是否存在以及存在于前列腺的什么部位一直是个谜,有研究者认为它们可能位于前列腺近侧区域中<sup>[1]</sup>。前列腺由前列腺上皮细胞以及间质细胞组成,其中前列腺上皮细胞又由3种细胞组成,它们分别是:神经内分泌细胞、分泌性腔面上皮细胞以及基底细胞。Cunha等<sup>[2]</sup>首先提出前列腺干细胞的假说,因为他们通过大鼠实验培养有前列腺上皮成分的组织碎片可以增殖培养出有功能的前列腺结构。Isaacs等<sup>[3]</sup>通过经典的激素实验进一步验证Gunha等人的假说,并且还发现雄激素撤退只会影响到已经分化的腔分泌上皮细胞,而基底细胞的生长基本不会受到影响,这提示前列腺的再生能

**[收稿日期]**2015-03-09

**[基金项目]**国家自然科学基金项目资助(81173264);湖南省教育厅中医外科重点学科资助。

**[作者简介]**任孝委,男,在读硕士研究生,从事中医外科学研究。

**[通讯作者]**\*周青,女,主任医师,Email: supergoon@163.com。

力可能是源于基底细胞的增殖和分化,从而认为前列腺干细胞最有可能属于基底细胞,大约占上皮细胞的0.5%~1%<sup>[4-5]</sup>。另外Marzo等<sup>[6]</sup>也发现在前列腺内主要是上皮细胞和神经内分泌细胞的生长受到抑制并发生萎缩,基底细胞由于表达Bca-1,不依赖雄激素而存活。Xin等<sup>[7]</sup>在Burger等<sup>[8]</sup>研究的基础上,将制备出来的鼠干细胞抗原(Sca-1)与单细胞悬浮液的混合物,并与尿生殖窦间质混合后种植在试验小鼠的体内,能够培养生长出包括许多腺管结构的组织块,再经过FACS分析后,发现Sca-1+单细胞这一类细胞存在干细胞的特性<sup>[9]</sup>。以上研究在动物实验中得以实现,在人类前列腺中,前列腺干细胞的存在尚需进一步研究。

## 1.2 人类前列腺干细胞

直到有人在人前列腺基底组织中发现了不同于其他前列腺细胞的细胞,它们的不同是它们的克隆能力超过其他前列腺细胞的3倍,它们可以高表达 $\alpha 2\beta 1$ (随后被认为是人类干细胞的表面标志物),将其种植在裸鼠体内,还可以形成腺管样结构,从而证明人“前列腺干细胞”的存在<sup>[10]</sup>。有研究指出,人类的前列腺基底细胞层最有可能是前列腺干细胞的存在之所<sup>[11]</sup>,但是近年有人报道指出,分泌性腔面细胞中也发现了类似干细胞的一类细胞<sup>[12]</sup>,这表明前列腺基底细胞层和腔面细胞层可能存在各自更新<sup>[13]</sup>。人们在进行前列腺干细胞的研究中发现,干细胞先形成过渡-放大细胞,这些细胞表达p63、CK5、CK14等表面标志物,却没有雄激素受体<sup>[14]</sup>。另外还发现,培养基中加入p63其发育和增殖都比没有的好,由此推测,p63可以促进前列腺的正常的生长、发育<sup>[15]</sup>。过渡-放大细胞分化增殖形成的中间细胞具有表达前列腺基底细胞特性的一些标志物CK5、CK15、CK18、CK8和前列腺干细胞抗原(PSCA),PSCA低表达于正常的前列腺组织和胎盘组织中,和前列腺癌有密切关系<sup>[16]</sup>。Gu等<sup>[17]</sup>进一步钻研发现,PSCA在肾集合管、结肠以及胃的神经内分泌细胞和膀胱移行上皮中只有少许表达。Dannull等<sup>[18]</sup>使用RT-PCR的方法在其他组织均未发现PSCA,表明前列腺干细胞抗原相对于其他干细胞表面标志物来讲有较高的前列腺组织结构特异性。同样,Chau等<sup>[19]</sup>在试验研究中发现PSCA主要存在于前列腺基底细胞表面,前列腺腔上皮细胞中不表达,为前列腺分化过程中的一种早期标志物,与前述研究不谋而合,其中

前列腺上皮细胞由中间细胞分化发育形成。Janet等<sup>[20]</sup>在研究时还发现前列腺细胞中表达K5、bcl-2的细胞具有一定的增殖形成能力,证明K5和bcl-2有可能是前列腺干细胞的特异性标志物。想要根据前述表面标记物分离纯化前列腺干细胞尚有难,因为它们的特异性并不是很高。因此,寻找前列腺最具特异性的标志物成为该方面研究的一个瓶颈。2001年,Richardson等<sup>[21]</sup>在试验中发现将高表达CD133+及整合素 $\alpha 2\beta 1$ 的基底细胞在体外经过培养一样可以形成类似前列腺的组织。但是后来Yamamoto等<sup>[22]</sup>证明CD133不是人前列腺干细胞特有的细胞表面标志物。整合素 $\alpha 2\beta 1$ 则是前列腺基底细胞所特有<sup>[23]</sup>,对细胞的粘附、增殖、分化、转移、凋亡等起重要的作用,前列腺癌的特异性骨转移也与其表现出的粘附作用有很大的关系。2008年,Leong等<sup>[24]</sup>发现在前列腺再生实验过程中,CD117水平上调,且仅在前列腺基底细胞高表达;Imura等<sup>[25]</sup>发现CD117与前列腺干细胞的分化、增殖及自我更新有关,在发育过程中抑制CD117的表达也可减缓前列腺干细胞的增殖分化,故目前的研究普遍认为CD117是前列腺上皮干细胞最终的特异性标志物。

## 1.3 前列腺间充质干细胞

还有一部分研究者认为前列腺内存在间充质干细胞<sup>[26]</sup>,主要与前列腺间质的生长息息相关。Lin等<sup>[27]</sup>从前列腺增生的患者前列腺间质组织结构中分离出具有自我更新、高度可塑性和分化潜能的细胞,这类细胞可以分化为多种细胞,如脂肪细胞、成纤维细胞、骨细胞等,它们的标志物与骨髓间充质干细胞相似,甚至认为前列腺的间充质干细胞是由骨髓间充质干细胞转化来的<sup>[28]</sup>,为有限的分化潜能的一类细胞。Brohlin等<sup>[29]</sup>在Lin等人的基础上进一步研究发现,前列腺的间充质细胞分化为神经细胞的潜能和标本供体的年龄有很大的关系。目前有关前列腺间充质干细胞的存在和来源仍尚未定论。

## 1.4 前列腺干细胞的分离及培养

前列腺干细胞的假说诞生以后,人们便试图利用前列腺表面标志物得到纯净的前列腺干细胞,最后都因这些标志物的特异性不高而失败。目前用于前列腺干细胞分离和培养的方法主要有两种,第一种是分离前列腺细胞再生前列腺组织<sup>[30]</sup>;机制与造血重建法和乳腺脂肪垫清除术的机制相类似,先将成年的小鼠的前列腺组织制成单细胞悬浮液,再用

同一种颜色的荧光蛋白混合物标记,并将该单细胞悬浮液与胚胎泌尿生殖窦间充质细胞结合后种植到有免疫缺陷的雄性小鼠的肾包膜下再生前列腺组织。第二种方法则是体外前列腺球试验<sup>[31]</sup>:机制与利用神经球和非粘附性乳腺球细胞群研究神经干细胞和乳腺干细胞的机制雷同,主要方法则是先用被不同荧光蛋白标记的前列腺细胞在三维的 Matrigel 上培养出一个前列腺球,再生前列腺。2014年 Wang 等<sup>[32]</sup>根据前人经验,不断改良培养方法,可以增殖培养出前列腺癌干细胞,与获得纯净前列腺干细胞又进了一步。

## 2 前列腺干细胞与前列腺疾病的关系

### 2.1 前列腺癌

20世纪至今,人们不断在白血病、乳腺癌、脑肿瘤患者癌组织中分离出一群具有干细胞特性的细胞,在体内试验中只需极少的这种细胞就可培养增殖出相同类型的肿瘤<sup>[33-34]</sup>,研究者将之命名为肿瘤干细胞。在呈现出雄激素依赖性的前列腺癌中,人们也分离出类似于前列腺“基底细胞”型的癌细胞,没有雄激素也可以存活<sup>[35]</sup>,由此推测可能也存在前列腺癌干细胞,这就是为什么有一部分前列腺癌患者经过了去势治疗后会去势抵抗和远处转移。根据 Collis 等<sup>[36]</sup>研究发现原前列腺癌扩增能力最厉害的细胞雄激素受体表达为阴性(与正常前列腺组织表达情况相同),前列腺癌的发生发展最大可能是前列腺干细胞发生突变而导致。近来有研究者在前列腺组织中分离出与前列腺癌密切相关的类似前列腺干细胞的一类细胞<sup>[37]</sup>。2014年, Wang 等<sup>[32]</sup>根据前人经验,可以将前列腺癌瘤体组织重新获得类似干细胞的一类细胞。目前为止,人类尚未能获得纯净的前列腺干细胞。在前列腺癌的治疗方面,有人通过使用 palladium-based anticancer agent (Pd complex)来消灭前列腺癌细胞6个亚系,并取得可喜的疗效<sup>[38]</sup>。由此更加证明前列腺干细胞和前列腺癌的发生发展有密切联系。

临床上可以利用前列腺干细胞表面标志物如 PSCA 来协助诊断前列腺癌,或者属于前列腺来源的转移性肿瘤。对于激素治疗无效的前列腺癌来讲,操纵药物使其对前列腺癌干细胞的靶向治疗也许是将来治疗前列腺癌的一条新途径,另外也可通过前

列腺癌干细胞的特性创制出前列腺癌疫苗,预防人类前列腺癌。

### 2.2 前列腺良性增生(BPH)和前列腺炎

1989年,有人首次提出 BPH 是干细胞疾病的假说。正常情况下,细胞增生和死亡是平等的,由于在老年过程中,干细胞的分化发生障碍,导致细胞总死亡率下降,引起前列腺腺体的增生。Lin 等<sup>[27]</sup>人认为前列腺间质组织和前列腺上皮是发生 BPH 的主要场所,组织学分析统计发现,在 BPH 中,间质细胞与上皮组织的比例升高。另外有研究表明间充质干细胞在某些特定环境中可以加快肿瘤细胞增殖速度<sup>[39]</sup>,由此间接证明前列腺间充质干细胞可能才是 BPH 的根本病因。但目前尚无确切证据证明前列腺间充质干细胞与 BPH 有直接关系。另有研究者发现间充质干细胞可以诱发自身免疫反应,引起前列腺炎。故利用前列腺间充质干细胞的表面标志物作为目标,使用药物靶向治疗也许是治疗 BPH 和前列腺炎的新途径。此外,关于 BPH 的机制还有上皮-间质细胞相互作用学说, Gunria 等<sup>[40]</sup>的雌雄激素协同作用学说以及细胞增生凋亡失衡学说。通过利用患者自身前列腺干细胞再生前列腺组织,再移植替换失去功能的前列腺的方法,为广大前列腺疾病患者带来福音。

## 3 中医药治疗前列腺疾病的优势

目前中药在治疗前列腺疾病方面明显优于西药,近几年有研究者在实验研究中发现丹参能促进内皮祖细胞增殖<sup>[41-42]</sup>,并且可以增强其集落形成能力;黄芪能明显促进上皮干细胞的增殖及修复受损的干细胞<sup>[43]</sup>;周青等<sup>[44]</sup>发现活血化痰中药麝香、乳香配伍能促进前列腺上皮通透性,从而利于药物进入前列腺组织而治疗前列腺相关疾病。同样也可以使用中药试验,研究哪些组方可以有效杀灭前列腺癌干细胞,以及杀灭从前列腺癌患者瘤体组织中取出的前列腺癌干细胞培养出的瘤体,从而创造出简便快捷而又副作用较小的前列腺癌治疗药物,进一步提高中医的疗效,改变西医治疗前列腺癌的无力现状。这样的研究为我们未来治疗前列腺疾病提供了理论指导和方向。

但是由于局限于理论及研究技术,中医药治疗前列腺疾病的具体机制尚未被完全揭露,仍需进一

步研究。

#### 4 结语

关于前列腺干细胞,目前人们对它的了解仍相对较少,其中前列腺干细胞的分离和培养是研究前列腺干细胞的一个瓶颈,目前尚未找到一种属于前列腺干细胞特有的表面标志物,从而导致试验时难以对它进行更准确的测量、研究;再者,目前尚未发现一种非常适合前列腺干细胞体外生长的培养基,使得前列腺干细胞的研究举步维艰。目前根据广大从事男科学医生的临床经验,中医中药在治疗前列腺疾病中相对于西医西药在缓解症状和远期预后及副作用方面,尤其是治疗慢性前列腺炎及前列腺癌方面,表现出相对较好的优势;并可凭借现代先进仪器进一步研究相关中药对前列腺的作用和机制,制出既具有传统中医制方思维,又具有明确机制的相关方剂。

#### 参考文献:

- [1] Tsujimura A, Koikawa Y, Salm S, et al. Proximal location of mouse prostate epithelial stem cells; A model of prostate homeostasis [J]. *J cell Biol*,2005,157(7):1 257-1 265.
- [2] Cunha GR, Lung B. The possible influence of temporal factors in androgenic responsiveness of urogenital tissue recombinants from wild-type and androgen-insensitive (Tfm) mice [J]. *J Exp Zoology*,1978,205(2):181-193.
- [3] Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia[J]. *Prostate Suppl*,1989,2:33-50.
- [4] Wang ZA, Mitrofanova A, Bergren SK, et al. Lineage analysis of basal epithelial cells reveals their unexpected plasticity and supports a cell-of-origin model for prostate cancer heterogeneity [J].*Nat Cell Biol*, 2013,15:274-283.
- [5] Lu TL, Huang YF, You LR, et al. Conditionally ablated ptenin prostate basal cells promotes basal-to-luminal differentiation and causes invasive prostate cancer in mice [J]. *Am J Pathol* , 2013,182:975-991.
- [6] De Marzo AM, Meeker AK, Epsrein JI, et al. prostate stem cell compartments: Expression of the cell cycle inhibitor p27kip1 in normal, hyperplastic and neoplastic cells [J]. *Am J Pathol*, 1998,153(3):911-919.
- [7] Xin L, Lawson DA, Witte ON. The Sca-1 cell surface marker enriches for a prostate-regenerating cell subpopulation that can initiate prostate tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005,102(20):6 942-6 947.
- [8] Burger PE, Xiong X, Coetzee S, et al. Sca-1 expression identifies stem cells in the proximal region of prostatic tissue[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2005,102(20):7 180-7 185.
- [9] Jiao J, Hindoyan A, Wang S, et al. Identification of CD166 as a surface marker for enriching prostate stem/progenitor and cancer initiating cells[J]. *PLoS One*, 2012,7:e42564.
- [10] Collis AT, Habib FK, Maitland NJ, et al. Identification and isolation of human prostatic epithelial stem cells[J]. *J Cell Sci*, 2004,117:3 539-3 545.
- [11] Lawson DA, Zong Y, Memarzadeh S, et al. Basal epithelial stem cells are efficient targets for prostate cancer initiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2010,107:2 610-2 615.
- [12] Germann M, Wetterwald A, Guzman-Ramirez N, et al. Stem-like cells with luminal progenitor phenotype survive castration in human prostate cancer[J]. *Stem Cells*,2012,30:1 076-1 086.
- [13] Choi N, Zhang B, Zhang L, et al. Adult murine prostate basal and luminal cells are self-sustained lineages that can both serve as targets for prostate cancer initiation [J]. *Cancer Cell*, 2012,21:253-265.
- [14] Litvinov IV, Vander Griend DJ, Xu Y, et al. Low-calcium serumfree defined medium selects for growth of normal prostatic epithelial stem cells[J]. *Cancer Res*,2006,66(17):8 598-8 607.
- [15] Signoretti S, Pires MM, Lindauer M, et al. p63 regulates commitment to the prostate cell lineage [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2005,102(32):11 355-11 360.
- [16] Barbisan F, Mazzucchelli R, Santinelli A, et al. Expression of prostate stem cell antigen in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer[J]. *Histopathology*,2010,57:572-579.
- [17] Gu Z, Thomas G, Yamashiro J, et al. Prostate stem cell antigen expression increases with high gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2000,19:1 288-1 296.
- [18] Dannull J, Diener PA, Prikler L, et al. Prostate stem cell antigen is a promising candidate for immunotherapy of advanced prostate cancer[J]. *Cancer Res*,2000,60(19):5 522-5 528.
- [19] Chau P, Tran, Connie Lin, Joyce Yamashiro, et al. Prostate stem cell antigen is a marker of late intermediate prostate epithelial cells[J]. *Molecular Cancer Research*,2002,1:113-121.
- [20] Janet A, Sawicki, Craig J. Evidence for stem cells in cultures of mouse prostate epithelial cells[J]. *The Prostate*,2002, 50:46-53.
- [21] Richard CD, Robson CN, Lang SH, et al. CD133, a novel marker for human prostatic epithelial stem cells [J]. *J Cell Sci*,2004,117(16):3 539-3 545.
- [22] Yamamoto H, Master JR, Dasgupta P, et al. CD49f is an efficient marker of monolayer and spheroid colony-forming cells of the benign and malignant human prostate [J]. *PLoS One*, 2012,7:e46979.
- [23] Kox JD, Cress AE, Clark V, et al. Differential expression of extracellular matrix molecules and the alpha6-integrins in the normal and neoplastic prostate[J]. *Am J Pathol*,1994,145(1):167-174.
- [24] Leong KG, Wang BE, Jonson L, et al. Generation of a prostate

- from a single adult stem cell[J]. *Nature*,2008,456(7223):804–810.
- [25] Imura K, Kojima Y, Kubota Y, et al. Regulation of cell proliferation through a KIT-mediated mechanism in benign prostatic hyperplasia[J]. *Prostate*,2012,72(14):1 506–1 513.
- [26] D’Agostino B, Sullo N, Siniscalco D, et al. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Expert Opin Biol Ther*,2010,10:681–687.
- [27] Lin VK, Wang SY, Vazquez DV, et al. Prostatic stromal cells derived from benign prostatic hyperplasia specimens possess stem cell like property [J]. *Prostate*, 2007,67 (12):1 265–1 276.
- [28] Brennen WN, Denmeade SR, Isaacs JT. Mesenchymal stem cells as a vector for the inflammatory prostate microenvironment [J]. *Endocrine-related Cancer*,2013,20(5):269–290.
- [29] Brohlin M, Kingham PJ, Novikova LN, et al. Aging effect on neurotrophic activity of human mesenchymal stem cells[J]. *Plos ONE*,2012,7(9):e45052.
- [30] Buzhor E, Harari-Steinberg O, Omer D, et al. Kidney spheroids recapitulate tubular organoids leading to enhanced tubulogenic potency of human kidney-derived cells [J]. *Tissue Eng Part A* 2011,17:2 305–2 319.
- [31] Xin L, Lukacs RU, Lawson DA, et al. Self-renewal and multilineage differentiation in vitro from murine prostate stem cells[J]. *Stem Cells* 2007,25:2 760–2 769.
- [32] Wang SQ, Huang SS, Zhao X, et al. Enrichment of prostate cancer stem cells from primary prostate cancer cultures of biopsy samples[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014,7(1):184–193.
- [33] Saeterk J, Dawlaty MM, Gao Q, et al. Reprogramming of human peripheral blood cells to induced pluripotent stem cells[J]. *Cell Stem Cell*. 2010,7:20–24.
- [34] Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors, *Cancer Res* [J]. 2003,63:5 821–5 828.
- [35] Craft N, Shostak Y, Carey M, et al. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase[J]. *Nat Med*, 1999,5,280–285.
- [36] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells[J]. *Cancer Res*,2005,65 (23):10 946–10 951.
- [37] Vencio EF, Nelson AM, Cavanaugh C, et al. Reprogramming of prostate cancer-associated stromal cells to embryonic stem-like [J]. *Prostate*,2012,72:1 453–1 463.
- [38] Ulukaya E, Frame FM, Cevatemre B, et al. Differential Cytotoxic Activity of a Novel Palladium -Based Compound on Prostate Cell Lines,Primary Prostate Epithelial Cells and Prostate Stem Cells[J]. *PLoS ONE*,2013, 8(5): e64278.
- [39] Yagi H, Kitagawa Y. The role of Mesenchymal stem cells in cancer development[J]. *Front Genet*,2013,4:261.
- [40] Gunria GR, Donjaeour AA, Cooke PS, et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate[J]. *The Prostate*, 1990,16:71.
- [41] 季抗挺,张怀勤,唐疾飞,等.丹参对高胆固醇血症患者内皮祖细胞数量及功能的影响. *中国中药杂志*,2007,32 (12):1 214–1 217.
- [42] 胡金辉,周青,黄艳茹,等.前癉通胶囊抑制良性前列腺增生基质细胞 TGF- $\beta$ 1 表达的体外实验研究[J].*湖南中医药大学学报*,2012,32(7):12–14.
- [43] 胡翔,邹萍,刘莉玲,等.黄芪对人皮肤表皮干细胞增殖活性的影响.*中国组织工程研究与临床康复*,2009,13(19):3 689–3 692.
- [44] 周青,何清湖,田雪飞,等.麝香配伍乳香促前列腺上皮屏障通透性作用的实验研究[J].*中华中医药杂志*,2014,29(5):1 448–1 453.

(本文编辑 匡静之)