

·临床研究·

本文引用:向忠军,王建国,简维雄,吴航宇,张月娟,黄海波,陈伶俐,李杰.加减养心通脉方干预对冠心病血瘀证亚型患者 CTNNB1 基因表达的影响及疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2019,39(9): 1143-1147.

加减养心通脉方干预对冠心病血瘀证亚型患者 CTNNB1 基因表达的影响及疗效观察

向忠军¹,王建国²,简维雄²,吴航宇²,张月娟²,黄海波³,陈伶俐^{2*},李杰^{2*}

(1.长沙医学院,湖南长沙 410219;2.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;3.贵州铜仁职业技术学院,贵州铜仁 554300)

〔摘要〕目的 探讨加减养心通脉方对冠心病血瘀证亚型 CTNNB1 基因表达及临床疗效观察。方法 选择符合冠心病血瘀证诊断标准患者 23 例,按胸痹血瘀证亚型诊断标准分成冠心病气虚血瘀证组 7 例、气滞血瘀证组 8 例和痰浊血瘀证组 8 例,进行为期 1 个月的加减养心通脉方的治疗,采用实时荧光定量 PCR 仪检测服药前后 CTNNB1 基因表达的变化,观察服药前后血脂血糖临床疗效的变化。结果 治疗后不同证型的患者相比治疗前 CTNNB1 基因表达改变不明显,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后相比治疗前血糖值均有所下降,气虚血瘀证组治疗前后血糖值改变差异有统计学意义($P<0.05$);不同证型的患者中 TC、TG 在治疗后,比治疗前值均有所下降,3 组治疗前后 TC 值改变差异有统计学意义($P<0.05$);气滞血瘀证组、气虚血瘀证组 TG 改变有统计学意义($P<0.05$);不同证型患者的 HDL、LDLC 值在治疗后相比治疗前均有所下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 加减养心通脉方对冠心病血瘀证 3 个亚型(气虚、气滞、痰浊)CTNNB1 基因表达无明显的调控作用,以方测证,说明 CTNNB1 基因的表达可能不是冠心病血瘀证的发病机制之一。但该方可以明显改善冠心病血瘀证亚型血糖及脂类异常,有较好的降脂和降糖作用。

〔关键词〕 养心通脉方;冠心病;血瘀证亚型;CTNNB1;血脂;血糖

〔中图分类号〕 R256.2

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.09.020

Effects of Modified Yangxin Tongmai Formula on CTNNB1 Gene Expression in Subtype of Blood Stasis Syndrome in Patients with Coronary Heart Disease and Observation on Its Clinical Efficacy

XIANG Zhongjun¹, WANG Jianguo², JIAN Weixiong², WU Hangyu², ZHANG Yuejuan²,
HUANG Haibo³, CHEN Lingli^{2*}, LI Jie^{2*}

(1. Changsha Medical University, Changsha, Hunan 410219, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Tongren Polytechnic College, Tongren, Guizhou 554300, China)

〔Abstract〕 Objective To investigate the expression of Modified Yangxin Tongmai Formula on CTNNB1 gene in subtype of blood stasis syndrome in coronary heart disease (CHD) and to observe its clinical effects. Methods A total of 23 CHD cases with blood stasis syndrome met the diagnostic criteria were selected, and they were divided into a group of Qi stagnation and blood stasis syndrome of CHD ($n=8$), a group of phlegm-turbidity and blood stasis syndrome of CHD ($n=8$), and a group of Qi deficiency and blood stasis syndrome of CHD ($n=7$), according to the subtype diagnostic criteria of chest Bi with blood stasis syndrome. They were treated with Modified Yangxin Tongmai Formula for 1 month. Expression change of gene CTNNB1 was detected by real-time qPCR before and after taking medicine. Changes of clinical efficacy in blood lipid and blood glucose were observed before and after taking medicine. Results After the treatment, the expression changes of gene CTNNB1 before the treatment were not significant and there was no statistical significance in the patients with different syndrome types ($P>0.05$). However, after the treatment, the blood glucose levels were decreased compared to those before the treatment, and the change of blood glucose in the

〔收稿日期〕 2018-04-02

〔基金项目〕 国家自然科学基金课题(81874375,81673963);湖南省自然科学基金(2018JJ2298);湖南省教育厅重点项目(16A160,17A163);湖南省研究生科研创新项目(2018CX63);湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金项目(2018ZXYJH23)。

〔作者简介〕 向忠军,男,硕士,讲师,研究方向:中医方证对应研究。

〔通讯作者〕 *李杰,男,博士,教授,硕士研究生导师,E-mail:317768870@qq.com;陈伶俐,女,博士,教授,硕士研究生导师,E-mail:28394325@qq.com。

Qi deficiency and blood stasis group was statistically significant before and after the treatment ($P<0.05$). After the treatment, TC and TG in the patients with different syndrome types were decreased compared to those before the treatment. The changes of TC before and after the treatment in the 3 groups were statistically significant ($P<0.05$); The changes of TG in the group of Qi stagnation and blood stasis syndrome and the group of Qi deficiency and blood stasis syndrome were statistically significant ($P<0.05$). After the treatment, HDL and LDLC in the patients with different syndrome types were decreased, but there was no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** There was no obvious regulation effect of Modified Yangxin Tongmai Formula on the expression of CTNNB1 gene in the 3 subtypes of blood stasis syndrome of CHD (Qi deficiency, Qi stagnation and phlegm-turbidity), which suggests that the expression of CTNNB1 gene may not be one of the pathogenesis of blood stasis syndrome of CHD, through testing syndrome by formula. But it can obviously alleviate the abnormal level of blood lipid and blood glucose in subtypes of blood stasis syndrome of CHD, and also has good effects on reducing glucose and lipid.

〔**Keywords**〕 Yangxin Tongmai Formula; coronary heart disease; subtype of blood stasis syndrome; CTNNB1; blood lipid; blood glucose

近年来,冠心病或缺血性心脏病^[1]作为人类多发严重性疾病之一,其发病率、死亡率都呈上升趋势。目前,全球最主要的疾病死亡原因之一是冠心病^[2],花费巨大,且对其病理生理机制还未完全弄清。冠心病也是一种多基因遗传性疾病,课题组前期研究发现冠心病血瘀证是多基因表达异常出现的病理状态的反应,是具有遗传特性的多基因证^[3-5]。中医药确有疗效的治疗冠心病的方药较多。因此,在更深层次上通过“以方测证”揭示冠心病(血瘀证)在遗传学方面的本质,将有利于对冠心病血瘀证临床诊断和治疗。故本研究探讨以加减养心通脉方治疗冠心病血瘀证亚型,临床疗效及其调节 CTNNB1 基因表达的作用影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择冠心病血瘀证患者 156 例,分别来自长沙县安沙镇鼎功桥卫生院、长沙市天心区黑石铺肉联厂职工医院、湘潭市建设社区、株洲市和益阳市冠心病流调义诊收集的病例。严格按诊断、纳入和剔除标准条件,共收入 23 例血样为实验组,各组资料:冠心病气虚血瘀证 7 例(男 4 例,女 3 例),年龄(75.67±1.53)岁;冠心病气滞血瘀证 8 例(男 3 例;女 5 例),年龄(70.12±5.61)岁;冠心病痰浊血瘀证 8 例(男 4 例,女 4 例),年龄(72.67±4.58)岁。组间年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。中药治疗后剔除因各种原因未按时服中药 5 例,共收集 18 例血样(气滞血瘀证 6 例、痰浊血瘀证 6 例、气虚血瘀证 6 例),其中冠心病气虚血瘀证组 6 例(男 3 例,女 3 例),年龄(62.00±8.27)岁;冠心病气滞血瘀证组 6 例(男 2 例;女 4 例),年龄(67.50±7.61)岁;冠心病痰浊血瘀证组 6 例(男 2 例;女 4 例),年龄(64.00±10.75)岁。经比较组间年龄、性别比较差异无统计学意义

($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 冠心病诊断标准 参考中华医学会心血管病分会制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死的诊断与治疗指南》^[6]及中华人民共和国卫生部制定的《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》(2010-4-29)。

1.2.2 胸痹血瘀证亚型诊断标准 参照《中医证候辨治规范》辨证分型标准^[7]。

(1)气虚血瘀证 主症:胸部隐痛,活动后加重;兼症:心悸,气短,面色黧黑,口唇、爪甲发青或青紫;舌象:舌质紫暗、瘀点、瘀斑、舌苔淡白、舌下络脉曲张;脉象:脉细或虚大无力或脉结代或弦细涩。主症加兼症、舌脉各 1 项,即可诊断。

(2)气滞血瘀证 主症:胸胀及刺痛,随情志异常加重;兼症:胸痛彻背,痛及左肩臂等部,面色黧黑,口唇、爪甲青紫或发青;舌象:舌质紫暗,瘀点,瘀斑,舌下络脉曲张,舌淡润或胖大而有齿痕;脉象:结代或弦沉迟或脉细涩。主症、舌脉各 1 项,加兼症 2 项以上,即可诊断。

(3)痰浊血瘀证 主症:胸闷痛,痰多;兼症:面色黧黑,口唇、爪甲青紫或发青,咳嗽;舌象:舌质紫暗,瘀点,瘀斑,舌下络脉曲张,舌苔白润或滑;脉象:结代或脉沉涩或脉弦滑涩。主症加舌脉各 1 项、兼症 2 项以上,即可诊断。

1.2.3 纳入标准 (1)符合中西医诊断标准:必须同时满足西医冠心病的诊断标准和中医胸痹血瘀证及亚型诊断标准;(2)非血缘冠心病血瘀证,是指所有的纳入病例患者之间都没有血缘关系;(3)完善的个人信息和临床基本相关指标:包括姓名、性别、年龄、病史、主诉、临床表现等完整的临床流调表格信息。

1.2.4 排除标准 (1)下列各种心脏病任何一种:甲状腺机能亢进性、肺源性心肌病及风湿性、贫血性心

脏病;(2)各类恶性肿瘤、严重肝肾功能损害疾病、严重高血压病(中度以上及单纯收缩期高血压)、甲状腺功能异常性疾病患者;(3)肝病、梅毒及肺结核等具有传染病及精神异常患者;(4)合并其他严重性疾病;(5)资料不全者;(6)受检者依从性差,或不能完成全部临床检测。

1.2.5 剔除标准 (1)入选后缺乏血压、升高、体质质量等病史资料、生化检查指标(血脂、血糖)等重要记录,无法进行分析者;(2)血样收集后,标号模糊法确认者或无血样者;(3)误入病例:纳入后发现不符合诊断标准或排除标准;(4)没有按时服中药或服用其他中西药者。

1.3 治疗方法

对纳入实验的冠心病血瘀证亚型按辨证论治的原则进行加减养心通脉方中药治疗;(1)气滞血瘀证:人参 10 g,丹参 15 g,枳实 10 g,泽泻 10 g,桂枝 10 g,香附 10 g,延胡索 10 g。30 剂。(2)气虚血瘀证:人参 20 g,丹参 15 g,枳实 10 g,泽泻 10 g,桂枝 10 g,黄芪 20 g,白术 10 g。30 剂。(3)痰浊血瘀证:人参 10 g,丹参 15 g,枳实 10 g,泽泻 10 g,桂枝 10 g,法半夏 9 g,陈皮 10 g,瓜蒌皮 10 g,薤白 10 g。30 剂。中药煎服法:每日 1 剂,分 2 次服,人参另炖,饭前半小时服,临床观察 1 个月。饮食禁忌事项:以清淡饮食为主,禁食肥甘厚腻及冷食,注意劳逸结合。

1.4 检测指标

1.4.1 引物设计 基因序列在 NCBI 数据库中查找,设计 Real-time PCR 引物^[8],如下表所示。

表 1 CTNNB1 引物设计表

引物名称	引物序列
Actin-F	5'-AggggCCggACTGgTCATACT-3'
Actin-R	5'-ggCggCAACACCATgTACCCT-3'

1.4.2 基因检测方法 采用实时荧光定量 PCR 仪(Life Technologies 公司)检测样品。提取血液 RNA,逆转录 cDNA,进行 Real-time PCR 检测,配置反应体系如下:PCR forward primer (2 μM) 2 μL;PCR reverse primer (2 μM) 2 μL;2X All-in-One qPCR Mix 10 μL;Template 2 μL;50X Rox Reference Dye 0.4 μL;ddH₂O 3.6 μL;Total 20 μL;反应条件设定为:预变性:95 °C 10 min,1 个循环;扩增反应:95 °C 10 S,62 °C 20 S,72 °C 15 S,45 个循环;绘制融解曲线:95 °C 10 S,25 °C 30 S。每个样品重复 3 次。数据分析采用 2^{-ΔΔCt} 法,计算 CTNNB1

基因 mRNA 转录水平的差异。

1.4.3 血脂、血糖检测 中药治疗前后采血前禁食 12 h,于早晨空腹卧位取上肢静脉血 10 mL。其中 2 mL 用 EDTA-K2 抗凝管收集,用于实验基因检测。用无添加剂促凝管收集剩下 8 mL 血样,即送湖南中医药大学第一附属医院检验生化科测定血脂指标(其中①血清总胆固醇(total cholesterol, TC)测定:高效液相色谱法;②血清甘油三酯(triglyceride, TG)测定:酶法测定法;③血清高密度脂蛋白胆固醇(high density lipid-cholesterol, HDL-C)测定:匀相测定法;④血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipid-cholesterol, LDL-C)测定:匀相测定法);血糖用血糖仪器测定。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料先进行正态性检验和方差齐性检验,满足条件者对比采用配对 *t* 检验;未满足要求者两样本均数比较采用 Wilcoxon 秩和检验^[9]。

2 结果

2.1 冠心病血瘀证不同亚型患者的血糖、TC 治疗前后的比较

冠心病血瘀证不同亚型患者治疗前后比较,治疗后的血糖值均有所下降,其中气虚血瘀组前后血糖值改变有统计学意义($P<0.05$)。3 组证型患者的 TC 值在治疗后较治疗前均有所下降($P<0.05$)。各组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 冠心病血瘀证不同亚型患者血糖、TC 治疗前后的比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

分组	n	血糖		TC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
气滞血瘀证组	6	4.48±1.50	4.47±0.82	5.94±0.56	4.42±1.07*
痰浊血瘀证组	6	5.28±1.82	4.99±0.79	5.47±1.18	3.91±1.14*
气虚血瘀证组	6	7.18±3.19	4.23±1.34*	5.52±0.95	4.64±1.18*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.2 冠心病血瘀证不同亚型患者 TG、HDL-C、LDL-C 治疗前后比较

冠心病血瘀证不同亚型患者在治疗前后比较,治疗后的 TG 值均有所下降,其中气滞血瘀证组、气虚血瘀组前后 TG 值改变差异有统计学意义($P<0.05$);3 组证型患者的 HDL-C、LDL-C 值在治疗后较治疗前均有所下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。各组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表3 冠心病血瘀证不同亚型TG、HDL-C、LDL-C治疗前后比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

分组	n	TG		HDL-C		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
气滞血瘀证组	6	3.48±2.67	1.54±1.39*	1.27±0.34	1.23±0.39	2.98±1.17	2.32±0.90
痰浊血瘀证组	6	2.08±1.46	1.99±2.39	1.42±0.47	1.25±0.48	3.11±1.04	1.96±0.94
气虚血瘀证组	6	3.63±4.87	1.23±0.40*	1.38±0.25	1.32±0.30	3.29±1.30	2.51±0.91

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

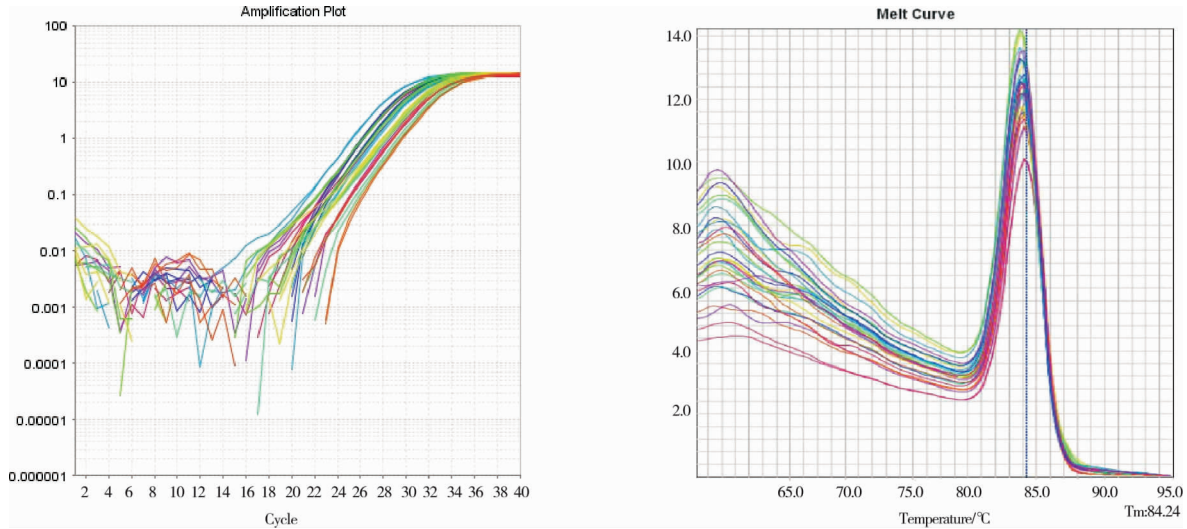


图1 CTNNB1的扩增和熔解曲线

2.3 冠心病血瘀证不同亚型患者治疗前后CTNNB1基因表达实时荧光定量检测比较

采用实时荧光定量仪(Life Technologies公司)检测样品,每个样品重复3次。冠心病血瘀证不同亚型患者治疗前后基因表达改变不明显,差异无统计学意义($P > 0.05$)。但气虚血瘀证组有所升高。见图1和表4。

表4 冠心病血瘀证不同亚型患者CTNNB1基因表达治疗前后的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	治疗前	治疗后
气滞血瘀证组	6	0.004±0.002	0.004±0.001
痰浊血瘀证组	6	0.005±0.001	0.005±0.000
气虚血瘀证组	6	0.006±0.002	0.007±0.000

3 讨论

冠心病是危害人类生命健康的多发严重性疾病之一,其中不合理膳食、身体活动不足或遗传因素导致的高血脂症是冠心病发病的危险因素之一;研究发现血管管腔的直径大小和血管内皮的弹性及厚薄与过多的TC、TG沉积在血管内皮内膜密切相关,影响心肌的供血和供氧而造成心脏的相关疾病^[9-10]。课题组前期研究已发现冠心病血瘀证发病机制及与脂代谢紊乱和血糖过高有密切联系^[11-17]。

中医“胸痹”之病的临床表现同现代医学的冠心病非常相似,传统中医理论认为“胸痹”血瘀证病位以“心”为主,但可涉及肝、脾、肺、肾、胃等脏腑,心主血脉、肝藏血,主疏泄、脾胃为气血生化之源,肺主治节、肾为全身阴阳之根本。故而胸痹之病,非独心也,五脏皆能致胸痹也。胸痹的主要病机为“心脉痹阻”。临床流行病学研究显示,胸痹(冠心病)血瘀证在血瘀证亚型以气滞、气虚、痰浊、阳虚等证最为多见^[18]。本次研究发现冠心病血瘀证不同亚型患者通过加减养心通脉方治疗后血糖值均有所下降,气虚血瘀证治疗前后血糖值改变差异有统计学意义($P < 0.05$);不同证型的患者中TC、TG在治疗后,比治疗前值均有所下降,3组治疗前后TC值改变差异有统计学意义($P < 0.05$);气滞血瘀证组TG改变差异有统计学意义($P < 0.05$);不同证型患者的HDL-C、LDL-C值在治疗后相比治疗前均有所下降。

CTNNB1基因定位于人染色体3p21,由16个外显子组成,全长23.2kb,能编码一种 β -catenin蛋白(β -连环蛋白)。 β -catenin蛋白为细胞粘附结构分子,是一种转录作用中的活化因子。CTNNB1基因突变会导致 β -catenin蛋白异常表达,从而激活Wnt/ β -catenin信号转导通路,导致肿瘤的发生。所以CTNNB1基因与肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[19],但其与冠心病的关系研究较少。本次研究发现冠心病血瘀证不

同亚型患者通过加减养心通脉方治疗后相比治疗前 CTNNB1 基因表达改变不明显,无统计学意义。

加减养心通脉方是在经典名方养心通脉片^[20-21]基础上根据不同血瘀证亚型组方而成,其中气滞血瘀证加香附、延胡索以增强行气活血化瘀;气虚血瘀证加黄芪、白术以增强补气活血化瘀;痰浊血瘀证加半夏、薤白、瓜蒌皮以增强化痰宽胸理气。方中丹参活血化瘀,祛瘀止痛,除烦安神;人参补已虚之元气,扶养心气,二者同为君药;枳实化痰除满,破气消积,理气行血,为臣药;泽泻利水渗湿,通利泄热,为佐药;桂枝助阳化气,温经通脉,为佐使药。方中配伍可谓主次有别,适合病机,本项目在中医的化痰祛瘀、行气活血、补气活血法指导下,通过组方严谨、安全可靠、作用及机制明确的有效配伍系列复方,发现加减养心通脉方对冠心病血瘀证3个亚型(气虚、气滞、痰浊)CTNNB1 基因表达无明显的调控作用,以方测证,说明 CTNNB1 基因的表达可能不是冠心病血瘀证的发病机制之一,但该方可以明显改善冠心病血瘀证亚型血糖及脂类异常,有很好的降脂和降糖作用。由于本次病例数收集有限、疾病的发展不是一成不变的及服药时间较短,因此在今后的研究及临床过程中将继续扩大试验样本数,进一步探讨中药在辨证论治的基础上加减变化取得较好临床疗效和对基因表达的作用机制,为冠心病及不同亚型的防治提供临床指导。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:227.
- [2] KHOR G L. Cardiovascular epidemiology in the Asia - Pacific region[J]. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2001, 10(2): 76-80.
- [3] JIE LI, LING-LI CHEN, JIAN-GUO WANG, et al. Association between apolipoprotein E gene and heart blood stasis syndrome in premature coronary heart disease pedigrees within the Hunan han nation population [J]. Biomedical Research, 2017,28(21): 9543-9548.
- [4] 李 杰,袁肇凯,黄献平,等.湖南汉族人群 FVII 基因 M1/M2 多态性与冠心病血瘀证的遗传流行病学研究[J].中国中医急症, 2009,18

(2):253-255.

- [5] 李 杰,袁肇凯,黄献平,等.湖南汉族人群 ACE 基因 I/D 多态性与冠心病血瘀证的遗传流行病学研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(9):787-789.
- [6] 中华医学会和心血管病学分会.《急性 ST 段抬高型心肌梗死的诊断与治疗指南》[J].中华心血管病杂志,2010,38(8):675-690.
- [7] 冷方南.中医证候辨治规范[M].北京:人民军医出版社,2011:44-52.
- [8] 向忠军.基于甲基化修饰探讨加减养心通脉方对冠心病血瘀证及亚型 CTNNB1,DES 基因表达的影响研究[D].长沙:湖南中医药大学,2015.
- [9] 李 杰,陈伶俐,袁肇凯,等.基于亚健康状态的早发冠心病危险因素探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(7):857-858.
- [10] TSAI F J, LI T M, CHENG C F, et al. Effects of Chinese herbal medicine on hyperlipidemia and the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients in Taiwan[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2018, S0378-8741(17):32536-32539.
- [11] 梁东亮,李小鹰,王 林,等.60 岁以上冠心病合并糖尿病患者的静息心率与血糖水平的相关性[J].南方医科大学学报,2016,36(5): 609-616.
- [12] 陈伶俐,王建国,李 杰,等.冠心病血瘀证的 DNA 甲基化修饰与磁场干预的相关性探讨[J].湖南中医药大学学报,2016,36(9): 40-43.
- [13] 吴 晶,黄剑阳,潘健斌,等.湖南地区早发冠心病冠脉病变与病理性激素相关性研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(11):1231-1233.
- [14] 王小琴,王志飞.冠状动脉造影和血脂在冠心病中医辨证分型中的应用价值分析[J].内蒙古中医药,2014,33(28):4-5.
- [15] 刘 培,肖隋熙,罗 颖,等.心血瘀阻证动态演变过程生物信息学研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(2):130-135.
- [16] 陈敏娜,王永刚,郑 刚,等.冠心病中医证型与心血管危险因素的相关性分析[J].长春中医药大学学报,2014,30(5):876-878.
- [17] 肖隋熙,李 杰,袁肇凯,等.基于 iTRAQ 技术的冠心病血瘀证蛋白质谱研究[J].湖南中医药大学学报,2016,36(7):5-10.
- [18] 李 琳,胡志希,李 杰,等.湖南地区早发冠心病血瘀证临床流行病学研究[J].中国中医急症,2014,23(1):9-11.
- [19] 朱 鹏. β -catenin 异常表达对于肝细胞癌患者预后及其临床病理特征意义的 Meta 分析与肝细胞癌 CTNNB1 基因突变检测研究[D].四川泸州:西南医科大学,2017.
- [20] 秦伯未.秦伯未医文集[M].北京:湖南科学技术出版社,1983:126.
- [21] 黄正琴,黄献平,袁肇凯.养心通脉方对大鼠心肌缺血损伤模型心肌细胞线粒体功能的影响[J].湖南中医药大学学报,2016,36(7): 25-27.

(本文编辑 苏 维)