

doi:10.13361/j.qdyxy.201703003

# 大蒜素对 $\text{apoE}^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化易损斑块细胞凋亡及 P53 蛋白表达的影响

谢敏<sup>1</sup>, 谷万里<sup>2</sup>

(1 青岛大学医学院中西医结合专业, 山东 青岛 266003; 2 聊城市人民医院中医科)

**[摘要]** 目的 探讨大蒜素对载脂蛋白 E 基因敲除( $\text{apoE}^{-/-}$ )小鼠动脉粥样硬化易损斑块的作用及其机制。方法 以高脂饲料喂养  $\text{apoE}^{-/-}$  小鼠 8 周造模, 并随机分为模型组、低剂量大蒜素组和高剂量大蒜素组, 每组 8 只。模型组小鼠给予 0.50 mL 生理盐水灌胃, 低剂量大蒜素组给予 0.25 mL 生理盐水 + 0.25 mL 大蒜素溶液灌胃, 高剂量大蒜素组给予 0.50 mL 大蒜素溶液灌胃, 每天 1 次, 连续 8 周。然后取主动脉根部, 采用 TUNEL 染色检测斑块凋亡阳性面积, 采用免疫组化方法检测斑块内凋亡巨噬细胞、血管平滑肌细胞含量及凋亡相关蛋白 P53 的表达。结果 大蒜素灌胃处理后斑块凋亡阳性面积均减小, 其中低剂量大蒜素组减小具有统计学意义 ( $F=42.32$ ,  $P<0.05$ ), 高剂量大蒜素组减小差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。低剂量大蒜素组斑块内凋亡巨噬细胞含量较模型组和高剂量大蒜素组降低, 差异具有统计学意义 ( $F=28.13$ ,  $P<0.05$ ); 各组斑块内凋亡血管平滑肌细胞含量比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。低剂量大蒜素组和高剂量大蒜素组斑块内 P53 蛋白表达均显著低于模型组, 差异有统计学意义 ( $F=22.11$ ,  $P<0.05$ )。结论 大蒜素可通过下调 P53 蛋白的表达、抑制细胞凋亡, 发挥稳定晚期不稳定斑块的作用。

**[关键词]** 斑块, 动脉粥样硬化; 大蒜素; 载脂蛋白 E 类; 小鼠, 基因敲除; 基因,  $p53$

**[中图分类号]** R256.2; R282.71    **[文献标志码]** A    **[文章编号]** 1672-4488(2017)03-0261-04

**EFFECT OF GARLICIN ON CELL APOPTOSIS AND P53 EXPRESSION IN VULNERABLE PLAQUES IN APOLIPOPROTEIN E GENE KNOCKOUT MICE WITH ATHEROSCLEROSIS** XIE Min, GU Wanli (Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of garlicin on vulnerable plaques in apolipoprotein E gene knockout ( $\text{apoE}^{-/-}$ ) mice with atherosclerosis and possible mechanisms. **Methods** The  $\text{apoE}^{-/-}$  mice were given high-fat feed for 8 weeks to establish a mouse model of atherosclerosis, and then these mice were randomly divided into model group, low-dose garlicin group, and high-dose garlicin group, with 8 mice in each group. The mice in the model group were given 0.50 mL normal saline by gavage, those in the low-dose garlicin group were given 0.25 mL normal saline and 0.25 mL garlicin solution by gavage, and those in the high-dose garlicin group were given 0.50 mL garlicin solution by gavage once a day for 8 consecutive weeks. TUNEL staining was used to observe the area of plaque apoptosis in the aortic root, and immunohistochemistry was used to observe the numbers of apoptotic macrophages and vascular smooth muscle cells and the expression of apoptosis-related protein P53. **Results** Both low- and high-dose garlicin groups had a reduction in the area of plaque apoptosis after garlicin treatment by gavage; the low-dose garlicin group had a significant reduction ( $F=42.32$ ,  $P<0.05$ ), while the high-dose garlicin group had no significant reduction ( $P>0.05$ ). Compared with the model group and the high-dose garlicin group, the low-dose garlicin group had a significant reduction in the number of apoptotic macrophages in the plaque ( $F=28.13$ ,  $P<0.05$ ); there was no significant difference in the number of apoptotic vascular smooth muscle cells in the plaque between groups ( $P>0.05$ ). The low- and high-dose garlicin groups had significantly lower expression of P53 in the plaque than the model group ( $F=22.11$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** Garlicin can stabilize the advanced unstable plaques by downregulating P53 expression and inhibiting cell apoptosis.

**[KEY WORDS]** plaque, atherosclerotic; garlicin; apolipoproteins E; mice, knockout; genes, P53

动脉粥样硬化(AS)易损斑块具有炎症细胞(单核-巨噬细胞)浸润、大的脂质核心(脂质核心占斑块总容积>40%)、薄纤维帽(纤维帽厚度<100  $\mu\text{m}$ )等特点, 容易破裂, 引发出血和血栓, 从而造成急性

冠状动脉事件, 研究如何防止斑块破裂对稳定斑块具有重要意义<sup>[1-2]</sup>。大蒜素又名大蒜新素, 是从大蒜中提取的含硫化合物, 化学名称为三硫二丙烯。既往研究显示, 大蒜素具有抗血小板聚集、抗高血压、扩张血管、抗 AS 的作用<sup>[3-5]</sup>。但有关大蒜素对晚期 AS 斑块作用的研究较少, 本研究旨在探讨大蒜素对载脂蛋白 E 基因敲除( $\text{apoE}^{-/-}$ )小鼠晚期 AS 易

[收稿日期] 2017-01-16; [修订日期] 2017-06-04

[作者简介] 谢敏(1989-), 女, 硕士。

[通讯作者] 谷万里(1971-), 男, 教授, 硕士生导师。

损斑块的作用及机制,为其临床应用提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 动物** 6~8周龄雄性 *apoE*<sup>-/-</sup> 小鼠 24只,品系背景 C57BL/6,体质量 20~22 g,购自常州卡文斯实验动物公司。饲养于 SPF 级动物室,室温保持在 22~24 ℃,相对湿度 50%,光照时间 7:00~19:00。实验中对动物的处置均经医院动物伦理委员会审核通过。

**1.1.2 药物及试剂** 大蒜素胶囊(含大蒜素 20 mg,国药准字 H42022592);免疫组化用 Galectin-3(1:200)、 $\alpha$ -SMA(1:50)抗体均购自美国 Santa Cruz 公司,P53(1:100)抗体由美国 Abcam 公司提供;TUNEL 淋巴凋亡检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。

**1.1.3 仪器** 相差显微镜以及照相系统(德国 Carl Zeiss Jena 公司生产);Image Pro Plus 6.0 图像分析仪(美国 Macro Media 公司);M750-B 型分光光度仪(日本岛津公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 模型制备及分组** *ApoE*<sup>-/-</sup> 小鼠购买后先给予普通饲料适应性喂养 1 周并编号称质量,然后再给予含质量分数 0.210 0 脂肪、质量分数 0.012 5 胆固醇的致 AS 膳食饲料(购自江苏美迪森生物医药有限公司,经<sup>60</sup>Co 灭菌照射处理)喂养 8 周。确认造模成功后,随机分为对照组(A 组)、低剂量大蒜素组(B 组)和高剂量大蒜素组(C 组),每组 8 只,继续用高脂饲料喂养 8 周。

**1.2.2 给药方法** 将大蒜素胶囊溶于 50 mL 生理盐水中配制成 0.4 g/L 的大蒜素混悬液。模型组小鼠给予 0.50 mL 生理盐水灌胃,低剂量大蒜素组给予 0.25 mL 生理盐水 + 0.25 mL 大蒜素溶液(相当于成人剂量 30 mg/d)灌胃,高剂量大蒜素组给予 0.50 mL 大蒜素溶液(相当于成人剂量 60 mg/d)灌胃,每天 1 次,连续 8 周。给药前后小鼠饮食及活泼程度均正常。

**1.2.3 标本取材及处理** 实验结束后以 10 g/L 戊巴比妥腹腔注射麻醉小鼠,无菌条件下打开胸腔暴露心脏,将头皮针插入左心室,在上腔静脉处剪一小口,灌注磷酸盐缓冲液,直至从上腔静脉流出的液体变清,游离取出小鼠心脏保存于 40 g/L 多聚甲醛中过夜,次日转移至体积分数 0.75 的乙醇中保存。标

本常规脱水透明,纵行石蜡包埋后切片,光学显微镜下观察管腔变圆后于主动脉根部开始连续切片,片厚 5  $\mu\text{m}$ 。每个标本留取 25~30 张切片,每张切片保留 2 个组织面。

**1.2.4 斑块凋亡阳性面积及斑块内凋亡细胞含量、P53 蛋白表达检测** 每间隔 3 张取 1 张切片进行染色,采用 TUNEL 染色检测主动脉根部斑块凋亡阳性面积,分别采用 Galectin-3、 $\alpha$ -SMA、P53 免疫组化染色检测斑块内巨噬细胞、血管平滑肌细胞含量以及凋亡相关蛋白 P53 的表达。TUNEL 染色棕黄色区域为凋亡阳性区域,以凋亡阳性区域面积与主动脉根部管腔面积的比值表示斑块凋亡阳性面积。Galectin-3、 $\alpha$ -SMA 免疫组化染色棕黄色区域为巨噬细胞、血管平滑肌细胞凋亡阳性区域,以凋亡阳性区域面积与主动脉根部管腔面积的比值评估斑块内两种细胞的凋亡情况;P53 免疫组化阳性染色呈棕黄色,其表达以吸光度(A)表示。取各个斑块的全视野拍照后利用 IPP 6.0 软件分析留取数据。

**1.2.5 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,所得计量资料结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组间比较采用 F 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 各组斑块凋亡阳性面积比较

凋亡细胞核经 TUNEL 染色呈棕褐色,染色质凝集成块或者边集。大蒜素组斑块凋亡阳性面积较模型组减小,其中低剂量大蒜素组减小具有统计学意义( $F = 42.32, P < 0.05$ ),高剂量大蒜素组减小差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 各组斑块内凋亡巨噬细胞和血管平滑肌细胞含量比较

低剂量大蒜素组斑块内凋亡巨噬细胞含量较模型组和高剂量大蒜素组降低,差异具有统计学意义( $F = 28.13, P < 0.05$ );各组斑块内凋亡血管平滑肌细胞含量比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 各组斑块内 P53 蛋白表达比较

低剂量大蒜素组和高剂量大蒜素组小鼠主动脉根部 AS 斑块内 P53 蛋白表达水平均显著低于模型组( $F = 22.11, P < 0.05$ )。见表 1。

## 3 讨 论

细胞凋亡是指由基因调控的一种细胞自杀性的程序化死亡<sup>[6]</sup>。AS 的发生和进展同时存在着凋亡

**表 1 各组斑块凋亡阳性面积及斑块内凋亡细胞含量、P53 蛋白表达比较( $n=8, \bar{x} \pm s$ )**

组别	凋亡阳性 面积	凋亡巨噬细胞 ( $\chi/\%$ )	凋亡血管平滑肌 细胞( $\chi/\%$ )	P53 (A)
A 组	0.820±0.100	0.287±0.032	0.187±0.085	0.903±0.161
B 组	0.468±0.560	0.132±0.094	0.151±0.031	0.517±0.118
C 组	0.736±0.780	0.226±0.011	0.175±0.059	0.736±0.194

和坏死,而内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞的凋亡占主导地位,凋亡的失控在促进不稳定斑块的形成过程中起着重要作用。凋亡过度是不稳定斑块的明显特征,而大量的细胞凋亡直接造成斑块不稳定<sup>[7-8]</sup>。在晚期 AS 斑块中,巨噬细胞的凋亡导致细胞的继发性坏死,从而扩大斑块的坏死核心,而血管中膜的平滑肌细胞由合成型转为收缩型,相对稳定的细胞由中膜迁移到内膜,不断增生形成新的 AS 斑块病变。同时,纤维帽中细胞过度凋亡会引起纤维帽变薄,降低斑块稳定性,导致斑块破裂<sup>[9]</sup>。因此,减少晚期 AS 巨噬细胞的凋亡和血管平滑肌细胞的迁移数量,有利于稳定斑块,减少血栓形成。P53 蛋白具有促进细胞凋亡的作用,它通过调控其下游相关通路的靶蛋白——促凋亡蛋白 Bax 和抑凋亡蛋白 Bcl-2 而发挥功能。P53 蛋白广泛存在于各种组织中,定位于细胞核内,包括野生型和突变型两种,其中野生型 P53 蛋白是促细胞凋亡蛋白,它通过活化 Bax 基因和抑制 Bcl-2 基因的表达,抑制细胞增殖<sup>[10-12]</sup>。

从宏观来讲,AS 是全身性疾病,人体各个部位动脉发生 AS 均会引起相应的疾病。从微观来讲,AS 发生时血管壁受损,内皮完整性被破坏,细胞外基质暴露,表皮黏附分子和炎症递质大量表达,血小板聚集被激活,凝血-纤溶系统失衡,造成血液凝固,血流缓慢、滞涩则导致微血管堵塞、血栓形成。大蒜素作为大蒜中的单体有效成分,味辛走窜,具有散寒通络、活血化瘀的作用。《新修本草》中记载,大蒜能主霍乱、温中除邪瘴气<sup>[13]</sup>。《本草纲目》中记载,大蒜性温味辛,属太阴、阳明二经,其气熏烈,能通五脏,达诸窍,去寒湿,辟邪恶,祛毒气、破恶血,……此其功也<sup>[14]</sup>。表明大蒜治疗作用同目前临幊上抗凝、溶栓、扩血管治疗 AS 基本原则一致。李格等<sup>[15]</sup>研究表明,大蒜素可以通过调控气体信号分子和改善微循环,对寒凝血瘀型心肌缺血有较好的治疗和保护作用。马晓红等<sup>[16]</sup>通过结扎颈动脉造成大鼠脑缺血微循环障碍,然后经静脉注射大蒜新素,结果显

示,大蒜新素可较好改善微循环异常,减少脑部缺血再灌注损伤。林勇廉等<sup>[17]</sup>的研究表明,大蒜素可激活糖尿病模型大鼠心肌细胞 MEK-ERK 通路,降低 P38 蛋白表达,保护心肌,减少心肌细胞的凋亡及损伤。而本实验结果也表明,低剂量大蒜素可通过抑制 P53 蛋白表达,调控巨噬细胞、血管平滑肌细胞的凋亡,减小斑块凋亡面积,从而稳定晚期 AS 易损斑块,降低其破裂和出血可能,减少临床急性事件的发生。但高剂量大蒜素治疗未呈现有统计学意义的结果,这印证了中医五行学说“亢害承治”的理论,亢则害,承乃制,只有把握适当的用药剂量治疗疾病,保持体内稳态,才能“制则生化”,过大剂量用药,超过自身的代偿调节,则会导致“害则败乱”。由于本实验采用含有质量分数 0.012% 5 胆固醇的高脂饲料喂养  $apoE^{-/-}$  小鼠,使斑块形成过快,有可能会隐藏一部分线索,本文结果还需要进一步研究证实。

## [参考文献]

- NAGHAVI M, LIBBY P, FALK E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II [J]. Circulation, 2003, 108(15):1772-1778.
- 白小娟. 内皮祖细胞在动脉粥样硬化易损斑块中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(7):543-546.
- 丁小涵, 叶平. 动脉粥样硬化研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(10):1873-1877.
- TEMMAR M, WATFA G, JOLY L, et al. Elderly algerian women lose their sex-advantage in terms of arterial stiffness and cardiovascular profile[J]. J Hypertens, 2013, 31(11):2244-2250.
- 魏艾贞, 杨建飞. 浅谈动脉粥样硬化的研究进展[J]. 临床医药文献杂志, 2014, 1(10):1866-1869.
- 岳原亦, 张扬, 张一奇. Caspase 家族与细胞凋亡[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(6):25-26.
- YAKEU G, BUTCHER L, ISA S, et al. Low-intensity exercise enhances expression of markers of alternative activation in circulating leukocytes: roles of PPAR $\gamma$  and Th2 cytokines[J]. Atherosclerosis, 2010, 212(2):668-673.
- 艾玲, 彭忠英, 钟少平. 不同浓度 Netrin-1 对人血管内皮祖细胞增殖凋亡的影响[J]. 中华全科医学, 2015, 13(5):713-715.
- 张丽, 谢建洪, 陈明, 等. miR-26a 在动脉粥样硬化发生中的作用[J]. 中华全科医学, 2015, 13(4):532-566.
- YUAN X M, OSMAN E, MIAH S, et al. p53 expression in human carotid atheroma is significantly related to plaque instability and clinical manifestations[J]. Atherosclerosis, 2010, 210(2):392-399.
- 刘丽, 任远, 李昊文. 黄芪皂苷对神经胶质瘤的体外抑制作用及机制研究[J]. 中国医药导报,

(下转第 268 页)

杂,需要对IONM进行标准化培训<sup>[24]</sup>。

综上所述,尽管IONM存在一些不足,国内大规模应用存在一些限制,尚不能作为甲状腺手术的常规项目,但是其与常规暴露方法比较有一定的优越性,在高危险、二次、复杂甲状腺手术中显示出其价值。同时需要指出的是,IONM并不能代替熟练的外科解剖技术。医生应该仔细衡量病人是否需要IONM,不要过分夸大IONM的益处。目前,IONM应用又有一些新的进展,如IONM在微创手术中的应用,对喉上神经外支的识别,术中神经连续监测,不解剖颈动脉鞘而行RLN监测等<sup>[25]</sup>。随着IONM设备的改进、标准化的实施,IONM在甲状腺手术中的应用具有更加广阔的发展前景。

## 〔参考文献〕

- [1] 寿柏其. 神经监测技术在甲状腺手术中预防喉返神经损伤的临床应用[J]. 浙江创伤外科, 2015, 20(3): 539-541.
- [2] 邱万寿, 刘威, 吴珏塑, 等. 高风险甲状腺手术中显露喉返神经技术的价值[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(11): 2551-2553.
- [3] 尹义兴, 卢秀波, 刘洋, 等. 术中神经监测在巨大甲状腺肿手术中的应用[J]. 郑州大学学报(医学版), 2014, 34(3): 408-410, 411.
- [4] 邓先兆, 刘激薇, 伍波, 等. 甲状腺癌术中喉返神经监测[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 8-11.
- [5] 罗乐. 喉返神经监测仪实时监控在甲状腺术中的应用[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2013.
- [6] 胡波, 杨桦, 扬帆, 等. 甲状腺手术中喉返神经监测应用的比较研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2013, 7(1): 11-13.
- [7] 黄泽楠, 黄群爱, 刘宇, 等. 喉返神经实时监测与常规暴露在甲状腺手术中的比较[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(2): 570-574.
- [8] 赵浩. 喉返神经监测仪在甲状腺癌根治术中的应用及评价[J]. 中华神经医学杂志, 2013, 13(4): 132-135.
- [9] 罗晋. 术中神经监测仪在甲状腺术中神经保护的应用研究[D]. 天津: 南开大学, 2012.
- [10] 蒋家著, 郑海涛, 孙翌祥, 等. 高风险甲状腺手术中喉返神经监测应用价值的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(20): 1557-1559.
- [11] 周刚, 姜可伟, 叶颖江, 等. 环杓侧肌肌电图用于喉返神经功能的术中评估[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(4): 272-275.
- [12] 孙辉, 刘晓莉, 张大奇, 等. 甲状腺手术中喉返神经保护及监测的临床应用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(8): 768-771.
- [13] 孙辉, 刘晓莉. 甲状腺及甲状旁腺手术中神经电生理监测临床
- [14] 樊友本, 邓先兆. 2011国际甲状腺术中喉返神经监测专题会议纪要[J]. 中华外科杂志, 2011, 49(12): 1140-1141.
- [15] TIMMERMANN W, HAMELMANN W H, THOMUSCH O, et al. Effectiveness and results of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery. Statement of the Interdisciplinary Study Group on intraoperative neuromonitoring of thyroid surgery[J]. Der Chirurg, 2004, 75(9): 916-922.
- [16] DIONIGI G, BACUZZI A, BONI L, et al. The technique of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery[J]. Surgical Technology International, 2010, 19(19): 25-37.
- [17] FRATTINI F, MANGANO A, BONI L, et al. Intraoperative neuromonitoring for thyroid malignancy surgery: technical notes and results from a retrospective series[J]. Updates in Surgery, 2010, 62(3/4): 183-187.
- [18] SARI S, ERBIL Y, SUMER A, et al. Evaluation of recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery[J]. International Journal of Surgery, 2010, 8(6): 474-478.
- [19] BARCZYNSKI M, KONTUREK A, CICHON S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy[J]. The British Journal of Surgery, 2009, 96(3): 240-246.
- [20] CHIANG F Y, LU I C, KUO W R, et al. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery—the application of intraoperative neuromonitoring [J]. Surgery, 2008, 143(6): 743-749.
- [21] GREMILLION G, FATAKIA A, DORNELLES A, et al. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery: is it worth the cost[J]? The Ochsner Journal, 2012, 12(4): 363-366.
- [22] LEFEBVRE J L, ANDRY G, CHEVALIER D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891[J]. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2012, 23(10): 2708-2714.
- [23] HERMANN M, HELLEBART C, FREISSMUTH M. Neuromonitoring in thyroid surgery: prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of recurrent laryngeal nerve injury[J]. Annals of Surgery, 2004, 240(1): 9-17.
- [24] 郑海涛, 王东, 姜立新. 甲状腺术中喉返神经监测的临床应用进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 17(5): 5074-5076.
- [25] 邓先兆, 刘激薇, 樊友本. 甲状腺术中喉返神经监测的研究进展[J]. 外科理论与实践, 2013, 18(4): 394-399.

(本文编辑 黄建乡)

(上接第263页)

2013, 3(10): 35-39.

- [12] 眭怡群, 冯一中. 自噬相关基因LC3、Beclin-1与凋亡相关基因p53、BCL-2在大肠癌中的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(3): 282-286.
- [13] 苏敬. 新修本草[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2013: 148.
- [14] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 217-232.

指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.

- [15] 指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.
- [16] 指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.
- [17] 指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.
- [18] 指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.
- [19] 指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.
- [20] 指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.
- [21] 指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.
- [22] 指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.
- [23] 指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.
- [24] 指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.
- [25] 指南(中国版)——解读与进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 1-3, 11.
- [26] 林永廉, 杨素芳. 大蒜素对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡及MAPK信号传导通路的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 11(3): 56-58.

(本文编辑 马伟平)