

· 综 述 ·

活血化瘀中药干预抗血小板治疗后残余血小板高反应性的研究进展

徐嘉唯¹ 蒋跃绒² 张京春²

据欧洲心脏病学会 2019 年心血管疾病统计数据, 心血管疾病仍是目前最常见的死亡原因, 据估计, 到 2030 年, 全球心血管疾病的总费用将从 2010 年的约 8 630 亿美元增加到惊人的 10 440 亿美元^[1]。心脑血管疾病已成为影响我国居民健康的重大公共卫生问题。抗血小板治疗越来越受到人们的重视, 抗血小板药物是通过抑制血小板的黏附、聚集和释放功能, 从而减少血小板血栓的形成, 进而降低心脑血管类疾病的发病率^[2]。但许多患者临床经过标准抗血小板治疗后, 血小板活性不能得到充分抑制, 从而出现临床缺血事件, 即残余血小板高反应性 (high platelet reactivity, HPR), 其中急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 和接受经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的患者发生血栓的风险明显升高^[3]。

个体对阿司匹林或氯吡格雷低反应或无反应的现象称为阿司匹林或氯吡格雷“抵抗”, 然而“抵抗”一词是指药物不能作用于特定靶点, 而血小板功能受全身多方面影响, 故近年多以个体对抗血小板治疗反应降低或抗血小板药物治疗后 HPR 取代“抵抗”一词^[4]。目前对于 HPR 的检测尚无统一公认的最佳方法, 其中较为推荐的方法包括光学比浊法 (light transmission aggregometry, LTA)、电阻抗法 (impedance platelet aggregometry, IPA)、血栓弹力图 (thrombelastography, TEG)、Verify Now 等方法。其中阿司匹林抵抗 (aspirin resistance, AR) 主要检测花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 诱导的血小板聚集率 (platelet aggregation rate, PAG) 或抑制率, 氯吡格雷抵抗 (clopidogrel resistance,

CR) 主要检测二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 诱导的 PAG 或抑制率和血管扩张刺激磷蛋白 (vasodilator stimulated phosphoprotein, VASP) 磷酸化程度测定。作为首个被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 认可的检测方法, Verify Now 是目前国际上最常用的检测方法, 该方法可根据 VASP 磷酸化程度计算的血小板反应指数特异性地评价氯吡格雷疗效。因此, 目前国内外共识均推荐 Verify Now 及 VASP 对 P2Y₁₂ 受体拮抗剂抗血小板效应进行检测, 并指出无条件者仍可选用 LTA 法进行检测^[5]。

1 HPR 的机制

HPR 作为目前临床热点问题, 是代谢、遗传、临床高危合并症和患者的依从性等多因素共同作用的结果。关于 HPR 的发生机制, 目前多集中在遗传因素、临床因素及细胞因素方面。

1.1 遗传因素 如 CYP 基因多态性、血小板膜糖蛋白 (glycoprotein, GP) I a 基因多态性、P2Y₁₂ 基因多态性、GP III a 基因多态性、环氧化酶 1 (cyclooxygenase 1, COX-1) 基因多态性、血小板内皮细胞聚集受体 1 (platelet endothelial cell aggregation receptor 1, PEAR1) 基因多态性等是导致 HPR 发生的重要原因^[6]。黄鹤归等^[7]为探究武汉汉族人群缺血性脑卒中患者 AR 的性别差异现象及其可能分子机制, 共选取武汉地区汉族人群 1 103 例, 并检测入选者 COX-1 A-842G、GP II b/III a 及 PEAR1 rs12041331 位点基因型。结果发现汉族人群中缺血性脑卒中男性 PEAR1 rs12041331 突变患者更易出现 AR。PEAR1 rs12041331 可能是缺血性脑卒中患者 AR 性别差异的分子标志物。

作为前体药氯吡格雷并无抗凝作用, 需经过肝脏内细胞色素 P450 代谢后转化成为活性代谢物, 才能对血小板产生抑制效应。氯吡格雷在体内的作用过程中, 主要经 CYP2C19 代谢, 受 CYP2C19 基因多态性影响较大, 不同亚型的基因对于氯吡格雷的药代动力学及药效均有不同程度的影响^[8]。Ling ZZ 等^[9]

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81373822); 全国
中医特色技术传承骨干人才项目 (No. 国中医药人教函 [2019]36 号)

作者单位: 1. 北京中医药大学研究生院 (北京 100029); 2. 中
国中医科学院西苑医院心血管病中心 (北京 100091)

通讯作者: 蒋跃绒, Tel: 010-62835342, E-mail: 13520361309@
163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210309. 110

为探讨患者 CYP2C19 基因多态性与 CR 之间的关系,共纳入心血管疾病患者 325 例,分为试验组 101 例及对照组 224 组,并根据 ADP 诱导血小板抑制率将试验组分为 CR 组和非 CR 组,测定其 CYP2C19 基因型。结果发现,携带突变等位基因 CYP2C19*2 或 *3 与血小板对氯吡格雷反应减弱和 CR 风险增加显著相关。

1.2 临床因素 如依从性差、剂量不足、吸收差、药物间相互作用及其他,糖尿病或胰岛素抵抗、慢性肾病、体重指数、吸烟等均可导致 HPR 的出现。

1.2.1 吸烟 Gupta R 等^[10]为评估吸烟者和不吸烟者经 PCI 治疗后血小板反应性和临床结果之间的关系,共纳入 8 582 例经 PCI 术后患者,并根据其填写问卷前 1 个月是否吸烟分为了吸烟组和不吸烟组,通过队列研究的方法发现吸烟组 HPR 的存在与支架血栓形成的风险增加独立相关。目前吸烟是 PCI 术后 2 年全因死亡率的独立预测因子。蒋长荣^[11]为探讨冠心病患者 PCI 术后 CR 的影响因素,随机选取冠心病患者 200 例并根据 PCI 术后 CR 情况分为正常组 126 例和 CR 组 74 例,采用 Logistic 回归分析后发现,吸烟是冠心病患者 PCI 术后 CR 的独立危险因素,临床应针对这类患者适当调整氯吡格雷用量。

1.2.2 药物相互作用 HPR 的发生与合用其他药物,如他汀类、质子泵类药物等均有相关性。患有心脑血管疾病的患者多合并高脂血症等基础疾病,需在服用抗血小板药物的同时服用他汀类药物控制血脂。Anna T 等^[12]为探讨他汀类药物对 ACS 患者 PCI 术后血小板反应性的影响,共纳入 PCI 术后患者 1 053 例,均给予氯吡格雷和阿司匹林,依据患者情况决定是否给予他汀及他汀种类,并分别测定其出院 1 个月及 1 年后的血小板反应性。结果发现,在接受氯吡格雷治疗的 ACS 患者中,出院时使用他汀类药物与未使用他汀类药物治疗的患者相比,其 1 个月 HPR 率显著降低。朱鹏立等^[13]为探讨质子泵抑制剂对于 PCI 术后患者 CR 的影响及与再发心血管事件之间的关系,选取 PCI 术后患者 345 例,分为联合胃药组与未联合胃药组并收集其服药前后 PAG。结果发现,PCI 术后服用质子泵抑制剂(尤其是奥美拉唑)时,可能会减弱氯吡格雷的疗效,增加心血管不良事件的风险。

1.2.3 合并基础疾病 Elena B 等^[14]为探讨冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)中心血管危险因素和生物标志物与血小板反应性的关系,

共纳入冠心病患者 400 例并分为 8 组。结果发现在冠脉疾病中,对阿司匹林的低应答与年龄 >65 岁、吸烟、糖尿病、体重指数 >25、高血压呈显著相关性。邹晓等^[15]为探讨糖尿病对氯吡格雷治疗后 HPR 影响的可能机制,通过灌胃给予糖尿病模型的大鼠氯吡格雷抗血小板治疗并检测相关指标,发现糖尿病状态通过炎症反应及氧化应激增加、P2Y₁₂ 受体表达上调以及 CYP450 酶系表达减少 3 种可能机制,共同减少氯吡格雷治疗效果。陈逸伦等^[16]为探讨冠心病患者使用氯吡格雷的效果与患者自身肾功能的关系,采用回顾性调查的方法,共收集服用阿司匹林和氯吡格雷的冠心病患者 423 例,分为无肾病组和慢性肾病组并测定其 ADP 受体抑制率和 AA 途径抑制率。结果发现,无慢性肾病的冠心病患者平均 ADP 受体抑制率高于慢性肾病组。可以认为,相比于单纯冠心病,冠心病合并慢性肾病的患者氯吡格雷对血小板抑制率降低,药物敏感性降低。综上所述,冠心病合并糖尿病及慢性肾病等基础疾病的患者 HPR 的发生率会增加。

1.3 患者依从性 研究表明,依从性差可能是导致阿司匹林治疗失败的首要原因,也是患者大动脉粥样硬化性脑梗死复发时首先应考虑的因素^[17]。André M^[18]为探讨 CAD 患者出现 AR 的影响因素,共纳入 115 例连续服用阿司匹林的 CAD 患者,测定其血小板反应性并通过检测其血液水杨酸水平来评估阿司匹林的依从性。结果发现,出现了 HPR 的患者中,有 50% 与不依从性有关。

2 活血化瘀中药及提取物抗血小板机制

血小板的黏附、活化及聚集是血栓形成的重要途径,因此,通过活血化瘀中药抗血小板也可通过降低血小板黏附性,抑制血小板活化、聚集、释放反应等实现。

2.1 抗血小板黏附 在血管受损或受到刺激时,血小板膜糖蛋白、内皮下组织、血管性假血友病因子、纤维蛋白等因素参与,使血小板黏附于内皮下组织,称为第一聚相,为可逆反应。Zhang H 等^[19]等通过实验发现,川芎的主要成分四甲基吡嗪主要通过抑制脑血管内皮细胞中细胞黏附分子-1、IL-6、IL-1 β 等炎性因子及黏附分子的表达,进而起到内皮细胞血小板黏附的保护作用。

李珊等^[20]等通过活性筛选和网络分析初步阐释常用活血化瘀中药抗血小板黏附的分子机制,结果显示丹参-川芎作为市售中成药中最为频繁的配伍,通过生物反应信号网络分析揭示 IL-1、淀粉样前体蛋白和 CC 类趋化因子配体 2 为丹参-川芎抗血小板黏附

的关键靶点, 而动脉粥样硬化、神经炎症和趋化因子信号通路为主要机制, 并运用分子对接技术进一步验证了靶点 CCL2 与丹参-川芎中共有的活性化合物绿原酸间相互作用。炎症反应可以促进血液高凝状态, 促进血栓形成。

2.2 抑制血小板聚集 第二聚相为不可逆反应, 在 ADP、血栓烷 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂)、胶原、凝血酶、肾上腺素、5-羟色胺、组胺等致聚剂的作用下, 黏附在血管壁的血小板互相聚集, 形成血栓。ADP 作为重要的血小板活化剂, P2Y₁₂ 是其特异性受体, 在血小板膜上与抑制性 G 蛋白偶联并介导 ADP 诱导的 Ca²⁺ 释放, 抑制腺苷酸环化酶并激活 GP II b/III a 受体, 从而导致血小板聚集^[21]。Zhang Q 等^[22] 开发了一种基于吸附中空纤维的生物指纹方法, 用于探索丹参红花汤中潜在的血小板凝集抑制作用。结果发现, 其中紫精酸、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 可通过有效抑制血小板聚集从而抗血小板。Li L 等^[23] 为探讨川芎嗪抗血小板机制, 通过建立体内和体外血小板激活模型, 发现盐酸川芎嗪可明显抑制 ADP 诱导的血小板聚集, 并对 TXA₂ 的分泌以及细胞内 Ca²⁺ 动员均起到明显抑制作用。

2.3 抑制血小板激活 刘玥等^[24] 研究发现中药赤芍-川芎配伍可降低肌动蛋白微丝或 AA 诱导的血小板凝溶胶蛋白升高, 从而抑制血小板聚集、活化。马晓娟等^[25] 为观察活血及活血解毒配伍中药对急性心肌梗死大鼠血小板活化、炎症反应及凝血状态的影响, 选用 SD 雄性大鼠 100 只, 随机分为假手术组、模型组、活血组、活血解毒组、倍他乐克组, 每组 20 只, 结果发现活血解毒中药可以从抗血小板活化、改善高凝状态及抑制炎症反应等不同作用环节发挥疗效。Li Q 等^[26] 为研究中药龙生蛭胶囊对血栓形成的影响, 采用大鼠实验发现, 龙生蛭胶囊通过使 AKT 和 ERK1/2 失活, 抑制了血栓素诱导的人血小板凝块收缩, 降低了血小板和内皮细胞的活化, 进而抑制血栓形成。

3 活血化瘀中药干预抗血小板药物治疗后 HPR 的临床研究

张磊等^[27] 为探讨补阳还五汤联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作时 AR 的疗效和安全性, 共筛选短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 后服用阿司匹林作为二级预防的 AR 患者 86 例, 剔除 2 例 (因依从性差), 将 84 例随机分为 2 组, 随机分为补阳还五汤组和氯吡格雷组, 分别观察其 30、60、90 天的 PAG, 结果发现补阳还五汤联合阿司匹

林对 AR 的治疗效果及对终点事件的控制与氯吡格雷联合阿司匹林相当, 且降低了出血风险。可以认为活血化瘀中药联合西医常规治疗对于出现 AR 的患者可降低其出血风险、改善预后。

对于 CR 患者, 活血化瘀中药联合西医常规治疗也可减少后续不良心血管事件的发生。赵菁等^[28] 为观察血栓通注射液对伴有 CR 脑梗死患者的血小板聚集的影响, 选取急性脑梗患者 390 例, 从中挑选存在 CR 的患者 104 例, 随机分为血栓通注射液组 (治疗组) 和氯吡格雷组 (对照组), 结果发现 14 天后治疗组和对照组的 PAG 均显著降低, 且治疗组 PAG 低于对照组, 可以认为血栓通注射液可降低伴有 CR 的脑梗死患者的血小板聚集水平, 是 CR 治疗的有益补充。Chen H 等^[29] 为探讨脑心通胶囊与氯吡格雷维持剂量对 CYP2C192 多态性患者的影响, 采用随机对照试验, 结果发现在接受 PCI 的 CYP2C192 多态性患者中, 在维持剂量氯吡格雷 (75 mg) 的基础上加用脑心通胶囊可增强抗血小板作用, 并减少后续的不良心血管事件。

双联抗血小板治疗是目前 ACS 和 PCI 后抗血小板治疗的常规疗法。对于双联抗血小板治疗后残余 HPR 的患者, 活血化瘀中药也有一定疗效。为明确通心络胶囊对于急性冠状动脉综合征高血小板反应性患者影响, Zhang L 等^[30] 采用多中心、随机、双盲和安慰剂对照方法分析了 136 例接受 PCI 的急性冠脉综合征 HPR 患者, 结果发现在阿司匹林和氯吡格雷的标准双重抗血小板基础上, 通心络胶囊还能进一步降低 HPR 和高敏 C 反应蛋白水平。

为探讨单独运用中药对于抗血小板治疗后残余 HPR 的影响, 尹承华等^[31] 共纳入 AR 患者 89 例, 比较其单独服用通心络胶囊、单独服用阿司匹林及中西医结合治疗 1 个月后血小板聚集值, 结果发现联合治疗组及通心络组的水小板聚集值均有所下降, 可以认为通心络胶囊对出现 AR 的冠心病患者血小板聚集有影响。

综上所述, 活血化瘀中药联合西医常规疗法或单用活血化瘀中药对于抗血小板治疗后残余 HPR 均有一定影响, 可以降低 HPR, 减少出血风险, 并可能改善其预后。

4 问题与展望

中医学认为“血”即血液, 是运行于脉中的红色液体物质, 是构成人体和维持人体生命活动的基本物质之一^[32]。当血液在运行过程中出现血溢脉外或瘀而不行时则形成瘀血, 需以活血化瘀中药治疗, 方

可保证血液运行通畅,维持人体正常生理功能。中医学血瘀证的形成则与现代医学血栓形成大体相似,因此,运用活血化瘀中药干预抗血小板治疗后残余 HPR 有一定的理论基础。

随着生活方式的改变以及社会压力的增加,血栓栓塞性疾病的发病率逐年升高且呈年轻化,长期使用西药抗血小板不仅增加了患者的经济负担,同时部分患者会出现不良反应及 HPR。活血化瘀中药在这部分患者中具有一定的优势,为部分抗血小板药物不耐受的患者提供了新的治疗思路;同时,对于抗血小板治疗后仍残余 HPR 的患者,可起到减少西药用量,减轻不良反应,增加心血管保护等作用。

但是,活血化瘀中药干预抗血小板治疗后残余 HPR 方面的研究也存在一些问题值得进一步完善:首先,中药有效成分繁多,中西药物间相互作用尚不明确。活血化瘀中药及其复方抗血小板作用机制仍有待进一步研究。其次,HPR 目前尚无明确定义,不同文献中对于抗血小板治疗后血小板反应性的观察指标略有不同,应明确指标,统一定义。再次,HPR 发生原因复杂,在目前大部分临床研究中存在过多混杂因素,如患者依从性、药物相互作用等,需排除这些混杂因素,才能更加明确活血中药对于抗血小板治疗后 HPR 方面的实际影响。

参 考 文 献

- [1] Adam T, Nick T, PGC, et al. European society of cardiology: cardiovascular disease statistics 2019[J]. Eur Heart J, 2020, 41 (1): 12-85.
- [2] Cai G, Zhou W, Lu Y, et al. Aspirin resistance and other aspirin-related concerns[J]. Neurol Sci, 2016, 37 (2): 181-189.
- [3] Philip U, Roxana M, Roisin C, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the academic research consortium for high bleeding risk[J]. Eur Heart J, 2019, 40 (31): 2632-2653.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的专家建议[J].中华心血管病杂志,2014,42(12):986-991.
- [5] 李金根,张贺,刘晶,等.血小板高反应性的中西医结合研究进展[J].中国中西医结合杂志,2020,40(11):1400-1404.
- [6] Xu K, Ye S, Zhang S, et al. Impact of platelet endothelial aggregation receptor-1 genotypes on platelet[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2019, 12 (5): e007019.
- [7] 黄鹤归,董俊丽,林奕凯,等.武汉汉族人群血小板内皮聚集受体 1 基因多态性所致阿司匹林抵抗的性别差异[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(11):1182-1184.
- [8] 张远,何霞,李刚,等.心血管病药物基因组学研究现状[J].临床心血管病杂志,2014,30(8):657-661.
- [9] Ling ZZ, Peng XH, Yan L, et al. Association between CYP2C19 and ABCB1 polymorphisms and clopidogrel resistance in clopidogrel-treated Chinese patients[J]. Anatol J Cardiol, 2018, 19 (2): 123-129.
- [10] Gupta R, Kirtane AJ, Liu Y, et al. Impact of smoking on platelet reactivity and clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: findings from the ADAPT-DES study[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2019, 12 (11): e007982.
- [11] 蒋长荣.冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后氯吡格雷抵抗的影响因素研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(2):26-30.
- [12] Anna T, De Servi Stefano, Mario L, et al. Effects of statin therapy on platelet reactivity after percutaneous coronary revascularization in patients with acute coronary syndrome[J]. J Thromb Thrombolysis, 2017, 44 (3): 355-361.
- [13] 朱鹏立,孙红,王少明,等.质子泵抑制剂对冠状动脉介入术后患者氯吡格雷抵抗和再发心血管事件的影响[J].临床心血管病杂志,2012,28(7):518-521.
- [14] Elena B, Alexandru C, Horatiu R, et al. Correlation of cardiovascular risk factors and biomarkers with platelet reactivity in coronary artery disease[J]. Am J Ther, 2019, 26 (5): 563-569.
- [15] 邹晓,徐伟豪,李建华,等.大鼠模型中糖尿病导致氯吡格雷治疗后血小板高反应性的机制研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(3):304-309.
- [16] 陈逸伦,李晶晶,耿晓雯,等.氯吡格雷对冠心病合并慢性肾病患者抑制血小板聚集作用的影响[J].中国循环杂志,2015,30(7):647-649.
- [17] 张文婷,张敏,徐文安,等.大动脉粥样硬化性脑梗死患者阿司匹林抵抗与脑梗死复发的相关性研究[J].

- 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15 (10): 1011-1014.
- [18] André M, Rogério S, Clara M, et al. Prevalence of high platelet reactivity in aspirin-treated patients referred for coronary angiography[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2013, 100 (1): 29-36.
- [19] Zhang H, Tang W, Wang S, et al. Tetramethylpyrazine inhibits platelet adhesion and inflammatory response in vascular endothelial cells by inhibiting P38 MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. *Inflammation*, 2020, 43 (1): 286-297.
- [20] 李珊, 吕明, 杨剑, 等. 活性筛选和网络分析初步阐释常用活血化瘀中药抗血小板黏附的分子机制 [J]. *药学报*, 2019, 54 (11): 1990-1999.
- [21] Kakali G, Maitree B. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis[J]. *Sci World J*, 2014: 781857.
- [22] Zhang Q, Tan CN, Wang YL, et al. Adsorbed hollow fiber-based biological fingerprinting for the discovery of platelet aggregation inhibitors from Danshen Honghua Decoction[J]. *J Sep Sci*, 2018, 41 (12): 2651-2660.
- [23] Li L, Chen H, Shen A, et al. Ligustrazine inhibits platelet activation via suppression of the Akt pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43 (1): 575-582.
- [24] 刘玥, 殷惠军, 陈可冀. 芍药苷联合川芎嗪对肌动蛋白微丝诱导血小板活化及血小板凝溶胶蛋白水平的干预效应研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40 (3): 313-317.
- [25] 马晓娟, 郭春雨, 殷惠军, 等. 活血及活血解毒配伍中药对急性心肌梗死大鼠模型血小板活化、炎症反应及凝血状态的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34 (11): 1329-1334.
- [26] Li Q, Chen Y, Zhao D, et al. LongShengZhi capsule reduces carrageenan-induced thrombosis by reducing activation of platelets and endothelial cells[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 167-180.
- [27] 张磊, 刘涛. 补阳还五汤联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作阿司匹林抵抗患者的随机对照观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33 (5): 594-597.
- [28] 赵菁, 耿文静, 翟博智. 血栓通注射液治疗急性脑梗死氯吡格雷抵抗的临床观察 [J]. *中草药*, 2015, 46 (14): 2122-2126.
- [29] Chen H, Wu XY, Wu HX, et al. A randomized controlled trial of adjunctive Bunchang Naoxintong capsule *versus* maintenance dose clopidogrel in patients with CYP2C19*2 polymorphism[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20 (12): 894-902.
- [30] Zhang L, Li Y, Yang B, et al. A multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled study of the effects of Tongxinluo Capsules in acute coronary syndrome patients with high on-treatment platelet reactivity[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131 (5): 508-515.
- [31] 尹承华, 毕大鹏, 杜敏. 通心络胶囊对阿司匹林抵抗患者血小板聚集的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30 (4): 380-382.
- [32] 郭霞珍主编. 中医基础理论 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 1.
- (收稿: 2020-11-15 在线: 2021-03-19)
责任编辑: 邱 禹