中药消岩汤对肺癌恶病质大鼠摄食的瘦素抵抗机制研究

张蕴超　贾英杰　杨佩颖　张　欣　李小江　张　莹
朱津丽　孙一予　陈　军　段浩国　郭　华　李　超

摘要　目的　研究中药消岩汤对肺癌恶病质大鼠摄食的瘦素抵抗机制。**方法**　建立肺癌恶病质大鼠动物模型,数字随机方法分为正常对照组、恶病质模型组、消岩汤组及阳性对照组,每组 10 只。大鼠肺癌恶病质模型形成后,恶病质模型组予每日灌服生理盐水 2 mL,消岩汤组每日灌服消岩汤 2 mL,阳性对照组每日灌服甲羟孕酮混悬液 2 mL,共用药 14 天。观察大鼠一般情况,肿瘤生长情况,运用酶联免疫法检测血清中瘦素及下丘脑中瘦素受体水平含量,运用 Real-time PCR 技术检测下丘脑中促食欲基因 NPY 和厌食欲基因 POMC 表达水平。**结果**　在血清瘦素水平含量比较中,恶病质模型组血清中瘦素水平低于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);与恶病质模型组比较,消岩汤组及阳性对照组血清中瘦素水平含量升高明显,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。在下丘脑瘦素受体水平比较中,恶病质模型组较正常对照组升高,差异有统计学意义($P<0.01$),恶病质模型组较其他组瘦素受体水平含量升高($P<0.01$),提示无论消岩汤及阳性对照组均可有效地降低瘦素受体水平,且消岩汤组与阳性对照组降低明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。NPY 比较中,恶病质模型组较其他组水平含量升高,差异有统计学意义($P<0.05$),正常对照组及其他治疗组之间差异无统计学意义。与正常对照组比较,恶病质模型组 POMC 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),其他治疗组与恶病质模型组比较,均可使 POMC 下降($P<0.05$),且消岩汤组下降较阳性对照组明显($P<0.05$)。**结论**　肺癌恶病质大鼠中存在"瘦素抵抗"现象,中药消岩汤可升高血清中瘦素水平;降低下丘脑中的瘦素受体水平,可通过升高下丘脑中的 NPY 水平,降低 POMC 水平,促进食欲,增加摄食,从外周和中枢两条途径达到改善恶病质状态的目的。

关键词　消岩汤;肺癌恶病质;瘦素抵抗

Mechanism Study on Leptin Resistance in Lung Cancer Cachexia Rats Treated by Xiaoyan Decoction

ZHANG Yun-chao, JIA Ying-jie, YANG Pei-ying, ZHANG Xing, LI Xiao-jiang, ZHANG Ying, ZHU Jin-li, SUN Yi-yu, CHEN Jun, DUAN Hao-guo, GUO Hua, and LI Chao　*Department of Tumor, First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193), China*

ABSTRACT　Objective　To study the leptin resistance mechanism of Xiaoyan Decoction (XD) in lung cancer cachexia (LCC) rats. Methods　An LCC rat model was established. Totally 40 rats were randomly divided into the normal control group, the LCC model group, the XD group, and the positive control group, 10 in each group. After LCC model was set up, rats in the LCC model group were administered with normal saline, 2 mL each time. Rats in the XD group were administered with XD at the daily dose of 2 mL. Those in the positive control group were administered with Medroxyprogesterone Acetate suspension (20 mg/kg) by gastrogavage at the daily dose of 2 mL. All medication lasted for 14 days. The general condition and tumor growth were observed. Serum levels of leptin and leptin receptor in the hypothalamus were detected using enzyme-linked immunosorbent assay. Contents of neuropeptide Y (NPY) and anorexia for genomic POMC were detected using real-time PCR technique. Results　Serum leptin levels

基金项目:国家自然科学基金青年项目(No. 81303095);国家自然科学基金面上项目(No. 81273937)
作者单位:天津中医药大学第一附属医院肿瘤科(天津 300193)
通讯作者:贾英杰,Tel:13821355381,E-mail:jiayingjie1616@sina.com
DOI: 10.7661/CJIM.2014.12.1512

中国中西医结合杂志

were lower in the LCC model group than in the normal control group with statistical significance ($P < 0.05$). Compared with the LCC model groups, serum leptin levels significantly increased in the XD group ($P < 0.01$). Leptin receptor levels in the hypothalamus increased significantly in the LCC model group ($P < 0.01$). Increased receptor levels in the LCC model group indicated that either XD or Medroxyprogesterone Acetate could effectively reduce levels of leptin receptor with statistical significance ($P < 0.01$). There was also statistical difference between the XD group and the positive control group ($P < 0.05$). Contents of NPY was higher in the LCC model group than in the other groups with statistical difference ($P < 0.05$). There was no statistical difference in NPY between the normal control group and the rest 2 treatment groups ($P > 0.05$). There was statistical difference in POMC between the normal control group and the LCC model group ($P < 0.05$). POMC could be decreased in the XD group and the positive control group with statistical significance ($P < 0.05$), and it was more obviously decreased in the XD group ($P < 0.05$). Conclusions Leptin resistance existed in LCC rats. XD could increase serum leptin levels and reduce leptin receptor levels in the hypothalamus. LCC could be improved by elevating NPY contents in the hypothalamus and reducing POMC contents, promoting the appetite, and increasing food intake from the periphery pathway and the central pathway.

KEYWORDS Xiaoyan Decoction; lung cancer cachexia; leptin resistance

肺癌恶病质(cancer cachexia,CC)是指由于肺癌进展而出现的体重下降、厌食及衰竭三联征,是晚期肺癌的一个重要并发症,病发率可高达 80% 以上[1]。恶病质使许多抗肿瘤治疗无法进行,患者免疫功能低下,严重影响其生活质量,缩短患者的生存期,成为晚期肺癌患者死亡的主要原因。近年来,瘦素(leptin,LEP)的发现使人们对恶病质的发病机制有了突破性认识,发现其在调节摄食中枢神经中起着至关重要的作用[2]。瘦素主要通过中枢神经系统(特别是下丘脑)与瘦素受体(LEPR)结合,激活 JAK/STAT 信号传导通路,改变下丘脑神经元,主要调控促食欲肽神经通路(NPY/AGRP)和致厌食肽神经通路(POMC/CART)两条通路,从而调节机体摄食和能量的动态平衡,形成一个精细的"摄食网络"[3]。

目前中医多以扶正为主治疗,天津中医药大学第一附属医院肿瘤科根据多年临床经验结合恶病质发病机制,总结出"正虚毒瘀"为癌症恶病质的病因病机,以"扶正解毒祛瘀"法为依托的我院内制剂消岩汤能改善肺癌恶病质患者临床症状,提高患者生活质量,延长生存期[4,5]。本研究旨在探讨中药消岩汤对肺癌恶病质大鼠免疫功能及中枢摄食的作用机制。

材料与方法

1 动物 纯系 6 周雄性 Wistar 大鼠 40 只,清洁级,体重 140 ~160 g,由天津医科大学动物中心提供,合格证号:SCXK(沪)2011 -0009,由天津医学科学研究所实验动物中心提供 SPF 饲养环境。LA795 瘤块由中国医科大学免疫实验室提供,经该实验室鉴定合格。

2 药物 消岩汤由天津中医药大学第一附属医院院内制剂,消岩汤严格按照院内制剂标准进行制备,选取标准中药饮片,由生黄芪 30 g 太子参 15 g 夏枯草 10 g 姜黄 15 g 郁金 10 g 白花蛇舌草 15 g 组成,煎前先用凉水浸泡 30 min,用水量为生药量的 8 倍,武火煎沸后,文火煎 30 min,滤出药液;再加 6 倍量水煎沸后文火煎20 min,滤出药液,合并 2 次煎液,置 70 ~80 ℃水浴中浓缩至 100 mL,相当于生药 0.42 g/mL,放置 4 ℃冰箱中保存。醋酸甲羟孕酮片由上海信谊康捷药业有限公司生产, 2 mg/片,生产批号:040901。

3 试剂与仪器 瘦素及瘦素受体 ELLSA 试剂盒由美国 Sigma 公司生产,批号 20121015;NPY 与 POMC 的 PCR 试剂盒由美国 RD 公司生产,生产批号:12/2012;氯仿(天津化学试剂二厂),异丙醇(华北地区特种试剂开发中心),无水乙醇(天津市科锐思精细化工有限公司),实时定量 PCR 仪(杭州博日科技有限公司 Linegene9620),PCR 仪(杭州博日科技有限公司 TC-96/g/h),酶标仪(TECAN AUSTRIA 公司产品,型号 A-5002),净化工作台(美国产品 No400 -400E),显微镜(Nikon 产品,TE300),离心机(日本 HITACHI 公司产品)等。

4 分组及模型建立 通过 SAS 软件 PROC PLAN 过程得出随机数字,按 1∶1∶1∶1 随机分为 4 组,每组 10 只,分为正常对照组、恶病质模型组、消岩汤组及阳性对照组。Wistar 大鼠在实验室适应环境 7 天后,将从 -100 ℃液氮罐中取出的装有 LA795 肺

癌组织的冻存管迅速置入温水(温度约 42 ℃)中复苏,快速摇动,直至冻存液溶化。然后在超净台里将冻存管中复苏的 LA795 肺癌组织移入玻璃培养皿,加入生理盐水约 6 mL,清洗 3 ~4 遍以去除残留冻存液。将 LA795 肺癌组织块剪碎为 1 ~2 mm^3 大小,然后将剪碎的小块癌组织加入适量的生理盐水,放入玻璃研磨器中研磨成细胞悬液,然后用 200 目钢网过滤,得到去除大块组织的细胞悬液。给过滤后的细胞悬液予台盼蓝染色计数,细胞悬液浓度约为 1×10^7/mL,然后将悬液接种于小鼠右下肢腋窝皮下(每只 0.1 mL),约 5 天后形成实质性肿瘤。颈椎脱臼法处死保种小鼠,于 75% 乙醇中浸泡 30 min。在无菌条件下切除肿瘤,每 50 mg 加入 0.9% 盐水 0.1 mL,在玻璃匀浆器中研磨成细胞悬液(约 1.0×10^6 个细胞),再次接种于传代的小鼠左下肢腋窝皮下。如此连续传 4 代后开始正式接种 Wistar 大鼠,所有操作均在无菌条件下进行。接种肿瘤细胞后,每天监测大鼠体质量、摄食量、活动状态、毛发等一般状态的变化。正常对照组不予接种。当 Wistar 大鼠接种肿瘤起为实验第 1 天,后各组大鼠正常饲养至第 12 天,第 12 天大鼠开始出现颈背部皮毛毛糙、毛色发暗,活动迟缓,消瘦、去瘤体重减少 10% 以上,摄食、饮水量明显减少,根据文献[6]及前期预实验,提示大鼠进入恶病质状态。

5　给药方法　大鼠肺癌恶病质造模成功后,恶病质模型组和正常对照组予每日灌服生理盐水 2 mL,消岩汤组每日灌服消岩汤 2 mL,阳性对照组每日灌服醋酸甲地孕酮混悬液 2 mL,共用药 14 天。

6　取材方法　给药后第 15 天,4 组大鼠分别摘取眼球,收集血液,离心后吸取血清,-20 ℃保存待测。第 16 天,4 组大鼠用乙醚麻醉,然后用 25% 乌拉坦按 4 mL/kg 体重的剂量腹腔注射进行复合麻醉,对大鼠头部正中切口,牙科钻颅骨钻孔,切开脑膜暴露脑表面完整剥离下丘脑,-20 ℃保存待测。

7　检测指标及方法

7.1　一般状况　所有动物自由饮食,每天观察小鼠活动状态、毛发色泽、摄食量、给药前后体重变化等一般情况。

7.2　血清中 LEP 及下丘脑中 LEPR 水平检测　采用 ELISA 法检测,按试剂盒操作说明进行,用软件绘制标准曲线并计算出 LEP 及 LEPR 的含量。

7.3　下丘脑中促食欲基因 NPY 与厌食基因 POMC 实时定量 PCR 检测

7.3.1　引物设计　引物长度:185 bp,NPY 上游引物:5′AGC AGA GGA CAT GGC CAG ATA 3′,NPY 下游引物:5′GTT TCA TTT CCC ATC ACC ACA 3′。引物长度:149 bp,POMC 上游引物:5′AGG ACC TCA CCA CGG AAA GCA 3′,POMC 下游引物:5′ CCA GCG GAA GTG ACC CAT GAC 3′。扩增长度 169 bp,β-actin 上游引物 5′ TCA GGT CAT CAC TAT CGG CAA 3′,β-actin 下游引物 5′ AGC ACT GTG TTG GCA TAG AGG 3′。

7.3.2　细胞组织总 RNA 制备　组织变性:取组织样品(大约 30 ~100 mg)放入盛有 1 mL 变性缓冲液(TRIzol)的手动匀浆器中,在冰浴中充分匀浆。RNA 抽提:将匀浆液移至 1.5 mL Eppendorf 管中,15 ~30 ℃静置 5 min。加入 0.2 mL 氯仿充分混匀 15 s,静置(15 ~ 30 ℃下)2 ~ 3 min,4 ℃ 12 000 r/min离心 15 min。RNA 沉淀:取上层水相置于新的 EP 管内,加入等体积的异丙醇,混匀后静置 10 min,4 ℃ 12 000 r/min 离心 10 min。RNA 洗涤:弃去上清,加入 1 mL 的 80% 乙醇清洗沉淀,4 ℃ 10 000 r/min离心 10 min,清洗 2 次,RNA 溶解:室温风干沉淀(约 20 min),用 20 μL DEPC 水溶解沉淀,取 2 μL 稀释 100 倍后测 OD_{260}。

7.3.3　实时定量 PCR 反应体系的配制　目的基因 NPY:共计 20.0 μL,包括 QuantiTectTM SYBR Green PCR mix 10.0 μL,NPY 上游引物 1.0 μL,NPY 下游引物 1.0 μL,cDNA 模板 2.0 μL, ddH_2O 6.0 μL。目的基因 POMC:共计 20.0 μL,包括 QuantiTectTM SYBR Green PCR mix 10.0 μL,POMC 上游引物 1.0 μL,POMC 下游引物 1.0 μL,cDNA 模板 2.0 μL,ddH_2O 6.0 μL。

7.3.4　实时定量 PCR 反应条件　95 ℃预变性 10 min,94 ℃变性 20 s,58 ℃退火加延伸 20 s,40 个循环,57 ℃ ~96 ℃绘制熔解曲线。

8　统计学方法　采用 SPSS 11.5 统计学软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析法。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1　各组大鼠一般情况比较(表 1)　实验过程中无大鼠死亡。治疗后,恶病质模型组大鼠反应迟钝,体毛干枯,无光泽,大便变软;正常对照组反应灵敏,体毛柔顺浓密,有光泽,大便成形;消岩汤组反应较灵敏,体毛较柔顺,稍有光泽,大便成形;阳性对照组反应较迟钝,体毛少量脱落,无光泽,大便溏。4 组进食量分别为恶病质模型组(5.32 ± 0.65)g,正常对照组

中国中西医结合杂志

(7.25 ±0.62)g,消岩汤组(6.80 ±0.38)g,阳性对照组(6.02 ±0.16) g。与恶病质模型组比较,消岩汤组及阳性对照组进食量明显增加,差异有统计学意义(P <0.01);同时消岩汤组进食量明显较阳性对照组增加,差异有统计学意义(P <0.05)。实验开始时,各组间大鼠体重差异无统计学意义(P >0.05)。给药干预 14 天后,与正常对照组比较,恶病质模型组、消岩汤组、阳性对照组大鼠体重减轻,恶病质模型组大鼠体重减轻最明显,差异有统计学意义(P <0.01, P <0.05)。

表 1 各组大鼠体重变化情况 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	给药前	给药后
恶病质模型	10	29.52 ±0.33	26.20 ±0.13 **
正常对照	10	29.74 ±0.38	33.12 ±0.96
消岩汤	10	28.68 ±0.20	30.67 ±0.92 *
阳性对照	10	29.76 ±0.60	30.16 ±0.83 *

注:与正常对照组比较, * P <0.05, ** P <0.01

2 各组血清 LEP 及下丘脑中 LEPR 水平比较(表 2) 与正常对照组比较,恶病质模型组血清中 LEP 水平降低,差异具有统计学意义(P <0.05),提示肺癌恶病质大鼠免疫功能低下。消岩汤组与阳性对照组均可有效地升高瘦素水平,与恶病质模型组比较,差异有统计学意义(P <0.01)。与正常对照组比较,恶病质模型组 LEPR 水平升高,差异有统计学意义 (P <0.01),提示肺癌恶病质大鼠下丘脑中存在着"瘦素抵抗"现象;消岩汤及阳性对照组与恶病质模型组比较,均可有效地降低下丘脑中 LEPP 水平,差有统计学意义(P <0.01);与阳性对照组比较,消岩汤组下丘脑中 LEPR 水平降低,差异有统计学意义(P <0.05)。

表 2 各组血清 LEP 及下丘脑中 LEPR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LEP	LEPR
恶病质模型	10	1.103 ±0.052 *	10.098 ±0.693 **
正常对照	10	1.120 ±0.049	7.642 ±0.170
消岩汤	10	1.367 ±0.125 **	7.391 ±0.264 △
阳性对照	10	1.189 ±0.084 *	7.778 ±0.152 △▲

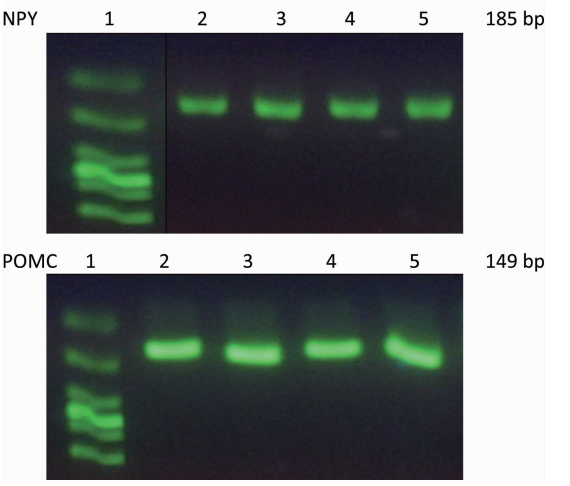
注:与正常对照组比较, * P <0.05, ** P <0.01;与恶病质模型组比较, △ P <0.01;与消岩汤组比较, ▲ P <0.05

3 各组下丘脑中 NPY、POMC mRNA 表达结果比较(表 3,图 1) 与正常对照组比较,恶病质模型组 NPY、POCM mRNA 表达明显升高,差异有统计学意义(P <0.05);与恶病质模型组比较,消岩汤组及阳性对照组 NPY、POCM mRNA 表达明显降低,在 POMC 方面,消岩汤组优于阳性对照组,差异有统计学意义(P <0.05, P <0.01)。

表 3 各组下丘脑中 NPY、POMC mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NPY	POMC
恶病质模型	10	10.70 ±3.93	12.64 ±1.27
正常对照	10	7.52 ±2.41 *	10.77 ±1.91 *
消岩汤	10	7.61 ±4.42 *	9.24 ±4.63 ** △
阳性对照	10	7.10 ±2.50 *	10.51 ±2.25 *

注:与恶病质模型组比较, * P <0.05, ** P <0.01;与阳性对照组比较, △ P <0.05



注:1 为 Maker,2 为正常对照组,3 为恶病质模型组,4 为消岩汤组,5 为阳性对照组

图 1 各组 NPY、POMC 的 RT-PCR 电泳图

讨 论

肺癌是当今世界各地最常见的恶性肿瘤之一,其病死率高达 90%。大约 70% ~80%已属中晚期,恶病质是一个重要并发症,严重影响了治疗手段,降低患者生活质量,缩短了生存期。其发病机制复杂,至今尚未完全阐明[7]。肺癌恶病质在中医学中并无对应病名,根据其临床表现,应将之归属于"虚劳"范畴。目前治疗多以扶正为主,根据"邪之所凑,其气必虚"、"邪不去,正难安",故认为扶正应与祛邪相结合,方能切中病机。根据多年临床经验结合恶病质发病机理,总结出以"扶正解毒祛瘀"为依托的院内制剂消岩汤,笔者临床发现消岩汤能够改善恶病质,提高患者生活质量,延长生存期。方中黄芪、太子参等益气健脾、补肺养阴,姜黄、郁金等活血祛瘀,苦参、白花蛇舌草等清热解毒,诸药相伍,共奏扶正解毒祛瘀之功[8],但其具体改善机制尚未明确。

研究发现健康人当进食过多导致肥胖时,多余的脂肪便可产生过多的 LEP,使下丘脑中 LEPR 水平含量上升,从而激活致厌食肽神经通路,发出抑制进食的

信号,减少能量的摄入,增加能量消耗,从而降低体重;反之,则会使血中的 LEP 水平降低,下丘脑 LEPR 水平降低,增加能量摄入,增加体重[9]。

"LEP 抵抗"最初在肥胖患者身上发现,重度肥胖患者往往存在着血中 LEP 水平比轻中度和正常人显著升高但食欲增加的现象[9],动物实验研究表明,LEP 抵抗的肥胖大鼠血清 LEP 含量升高,但下丘脑中 LEPR 水平低下,刺激促食欲神经通路,初步能解释其食欲增加的现象[10]。

临床研究发现,癌症恶病质患者的机体脂肪严重消耗,血中 LEP 水平明显低于非营养不良者及正常人,但未见到刺激食欲的增加,反而出现厌食症状[11]。笔者推测原因是恶病质患者亦存在"LEP 抵抗"现象,即下丘脑中 LEPR 未能及时调节,出现抵抗现象,下丘脑中 LEPR 水平含量升高,激活致厌食肽神经通路,故出现厌食症状。因此,笔者提出癌症恶病质患者中亦存在着"LEP 抵抗"的假说。

基于癌症恶病质的"LEP 抵抗"假说的提出,本研究以肺癌恶病质大鼠为研究对象,初步证明肺癌恶病质大鼠中存在着"LEP 抵抗"的现象,本研究显示中药消岩汤具有改善恶病质大鼠食欲,增加体重,改善机体机能,可使大鼠血清中的 LEP 水平含量升高,提高机体免疫功能;可使下丘脑中 LEPR 水平含量下降,改善下丘脑中的"LEP 抵抗";可使下丘脑中 POMC 的含量下降,从而抑制厌食通路,促进食欲,但与假说相反的是,实验结果发现消岩汤干预后出现促食欲基因 NPY 水平未上升,只是和正常对照组相似,属于正常范围内。恶病质模型组反而出现 NPY 水平上升,实验观察中未发现肺癌恶病质大鼠进食量增加,后探究文献发现炎症可导致 NPY 升高,考虑肺癌恶病质机体为癌症晚期,多种因素共同作用[12],故会出现消岩汤干预后,NPY 水平含量与健康大鼠相似,同时亦提示消岩汤具有改善癌症恶病质机体炎症作用。关于癌症恶病质机体免疫与摄食中枢的问题还很多,有待进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] Lawson DH, Richmond A, Nixon DW, et al. Metabolic approaches to cancer cachexia: annual review of nutrition[J]. Ann Rev Nutr, 1982, 2(15): 277-279.

[2] Zhang Y, Proenca P, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse ob genes and its human homologue[J]. Nature, 1994, 372(6505): 425-432.

[3] De Backer MW, Brans MA, van Rozen AJ, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 knockdown in the medio-basal hypothalamus: counterintuitive effects on energy balance[J]. J Mol Endocrinol, 2010, 45(5): 341-353.

[4] 贾英杰,张蕴超,李小江,等.消岩汤联合^{125}I 粒子及热疗治疗中晚期肺癌疗效观察[J]. 中医杂志, 2011, 52(9): 755-759.

[5] 张蕴超,贾英杰,杨佩颖,等. 消岩汤对肺癌恶病质小鼠肿瘤生长的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 509-511.

[6] 李同度,刘爱国,牛旗,等.康莱特抗癌症恶病质实验研究[J]. 中国肿瘤临床,1998,5(2): 131.

[7] Stewart GD, Skipworth RJ, Fearon KC. Cancer cachexia and fatigue[J]. Clin Med, 2006, 6(2): 140-143.

[8] 张蕴超,贾英杰,路娜,等. 基于"瘦素-摄食-免疫"网络的消岩汤改善癌症恶病质疗效分析[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(4): 29-31.

[9] Gomez-Hernandez A, Otero YF, de Las Heras N, et al. Brown fat lipotrophy and increased visceral adiposity through a concerted adipocytokines overexpression induces vascular insulin resistance and dysfunction[J]. Endocrinology, 2012, 153(3): 1242-1255.

[10] Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals[J]. Nature, 1998, 395(6704): 763-770.

[11] 张蕴超,张欣,杨佩颖,等.中西医对癌症恶病质干预作用的研究概况[J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(6): 504-507.

[12] Engineer DR, Garcia JM. Leptin in anorexia and cachexia syndrome[J]. Int J Pept, 2012, 13(8): 1-13.

(收稿:2013-07-29　修回:2014-09-01)

中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志