

· 论 著 ·

## 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征模型猪颈总动脉血流动力学及组织学观察

徐 晔<sup>1</sup>, 刘永义<sup>2\*</sup>, 沈 翔<sup>3</sup>, 蒋琳辉<sup>2</sup>, 杨志慧<sup>4</sup>, 刘银霞<sup>1</sup>, 高 路<sup>5</sup>

(1. 解放军第 359 医院病理科, 镇江 212001; 2. 解放军第 359 医院耳鼻咽喉科; 3. 解放军第 359 医院特诊科; 4. 第二军医大学长征医院病理科, 上海 200003; 5. 江苏大学医学技术学院, 镇江 212013)

**[摘要]** **目的:** 制备阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)猪模型, 观察其颈总动脉血流动力学的特征及动脉组织的病理学特点, 为进一步探讨 OSAHS 对心血管系统的影响奠定基础。**方法:** 12 只雄性小型猪随机分为模型组和正常对照组( $n=6$ ), 模型组猪在自制低压舱内喂养 6 个月制备 OSAHS 模型, 正常对照组猪在舱外正常喂养。待模型组猪出现类似 OSAHS 症状时, 检测颈总动脉血流动力学变化特征, 取左颈动脉组织分别进行 H-E 染色、弹力纤维染色观察, 透射电镜观察颈动脉组织超微结构。**结果:** 成功制备 OSAHS 模型猪; 与对照组相比, 模型猪颈总动脉内径变细, 内膜增厚, 收缩期峰值流速(S)、阻力指数(RI)等均升高( $P<0.05$ ); 光镜、电镜结果发现内弹力板不完整, 中膜增厚, 平滑肌细胞形态不规则, 胶原纤维束明显增加, 部分区域弹力纤维与平滑肌的分层排列结构紊乱, 定量分析结果表明模型组猪颈动脉中膜弹力纤维明显增生( $P<0.01$ )。**结论:** 应用低压舱原理成功制备 OSAHS 猪模型, 其颈动脉血流动力学及组织结构均发生病理改变, 证实 OSAHS 上气道压力改变对心血管动脉系统会造成严重的损害。

**[关键词]** 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 颈总动脉; 血流动力学; 病理学

**[中图分类号]** R 563.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)09-0941-05

### Hemodynamics and morphology of common carotid artery in pig model of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

XU Ye<sup>1</sup>, LIU Yong-yi<sup>2\*</sup>, SHEN Xiang<sup>3</sup>, JIANG Lin-hui<sup>2</sup>, YANG Zhi-hui<sup>4</sup>, LIU Yin-xia<sup>1</sup>, GAO Lu<sup>5</sup> (1. Department of Pathology, No. 359 Hospital of PLA, Zhenjiang 212001, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, No. 359 Hospital of PLA; 3. Department of Special Diagnosis, No. 359 Hospital of PLA; 4. Department of Pathology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003; 5. College of Medical Sciences, Jiangsu University, Zhenjiang 212013)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To prepare a pig model of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and to observe the hemodynamics and pathological characteristics of common carotid artery, so as to lay a foundation for further studying the effect of OSAHS on cardiovascular system. **Methods:** Twelve male small-type pigs were randomly divided into model group and control group ( $n=6$ ). Animals in the model group were housed in a negative pressure chamber for 6 months to establish OSAHS model and those in the normal control group were fed routinely. After pigs in the model group presented the symptoms of OSAHS, the changes in hemodynamics of carotid artery were detected with color Doppler ultrasound. The morphological changes of common carotid artery were analyzed under light microscope and electron microscope. **Results:** Animal model of OSAHS was successfully created. The internal diameter of carotid artery of pigs in the model group was decreased, the intima was increased, and the peak-systolic mean velocity (S) and the resistance index (RI) were both increased compared with those of the control group ( $P<0.05$ ). The results of light and electron microscope revealed that the elastic plate was incomplete, the media thickness was increased, the morphology of smooth muscle cell became irregular, the collagen fiber bundles were increased, and some elastic fibers and smooth muscle layers were in disorder. Quantitative analysis showed that the elastic fibers in the media of carotid artery increased significantly in the model group ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** Pathological changes in tissue structure and haemodynamics occur in negative pressure-induced pig OSAHS model. Alterations in upper airway pressure can cause damage to the cardiovascular system.

**[KEY WORDS]** sleep apnea, obstructive; carotid artery, common; hemodynamics; pathology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(9): 941-945]

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 在成年人中发病率约为 2%~4%, 常引起睡眠中频繁

**[基金项目]** 国家自然科学基金(10272112). Supported by National Natural Science Foundation of China(10272112).

**[作者简介]** 徐 晔, 主治医师. E-mail: xuye359@126.com

\* Corresponding author. E-mail: liuyongyi888888@sohu.com

的窒息和唤醒<sup>[1]</sup>,导致睡眠质量降低,严重影响日常的生活和工作。随着其在人群中发病率的逐渐上升,对该疾病的研究已引起相关交叉学科的高度重视。

前期的研究<sup>[2]</sup>发现,OSAHS患者在鼾症出现前存在不同程度的缺氧,且外周血管阻力、动脉血氧饱和度在鼾症出现前与出现中存在差异,OSAHS程度越重,则低氧血症越重,外周血管阻力越大,对心血管系统危害极大<sup>[3]</sup>。且OSAHS患者与正常人相比更容易患动脉粥样硬化<sup>[4]</sup>,因此被普遍认为是猝死、心脑血管意外、高血压等心血管系统疾病的独立危险因素<sup>[5]</sup>。但OSAHS对心血管系统的确切影响机制目前仍不清楚,相关内容还缺乏系统、全面的研究。

我们在前期研究<sup>[6]</sup>中发现,OSAHS患者存在非正常咽腔呼吸压力,导致鼻腔、咽腔软组织呈现重建现象,引起气道狭窄,咽壁组织顺应性增加,气道负压增强。后续研究<sup>[7]</sup>将类似OSAHS患者咽腔的负压作用于大鼠,发现大鼠软腭出现了类似OSAHS患者咽腔结构的重建。进一步利用此低压舱原理成功制备了OSAHS猪模型,发现模型猪气管的形态与结构及力学特性均发生了类似OSAHS患者的重建<sup>[8]</sup>。本研究在上述研究<sup>[6-8]</sup>的基础上,观察了OSAHS模型猪颈总动脉血流动力学特点及病理特征,为进一步探讨OSAHS对循环系统的影响奠定基础。

## 1 材料和方法

1.1 实验动物来源及分组 贵州产雄性小型猪12只,猪龄均为6个月,体质量 $(17.0 \pm 1.5)$  kg。小型猪适应性饲养3个月,定时观察生活习性和喂养规律,均未出现OSAHS症状。12只小型猪随机分为模型组和正常对照组,每组6只。

1.2 低压舱的制作 用金属夹层泡沫材料制作一个 $1.5 \text{ m} \times 2.0 \text{ m} \times 3.0 \text{ m}$ 的负压舱,舱内设计负压可达0.93个大气压。连接温度计、湿度计、减压装置等设备,配置两个负压真空泵以备交替使用。利用空气成分分析仪和声级计分析系统采集舱内环境信息,获得氧分压、 $\text{CO}_2$ 分压和舱内声音分贝数据。

1.3 OSAHS猪模型的制备 利用低压舱原理模拟呼吸阻塞时咽气道力学环境,具体如下:按照1.2方法构建全封闭低压舱,舱内大气压保持在 $(0.96 \pm 0.01)$  kPa,空气含氧量维持在 $(22.5 \pm 0.3)\%$ ,温度 $22 \sim 24^\circ\text{C}$ ,湿度 $40\% \sim 50\%$ 。小型猪适应性饲养3个月后,模型组猪在全封闭负压舱内饲养6个月,观

察模型组猪的活动情况、睡眠时间、出现鼾声的分贝数。用一台气道力学特性检测仪(TV-30,上海麦登电子设备有限公司)检测睡眠时呼吸频率、呼吸波形及呼吸压力,以此判断模型组是否出现类似于OSAHS发病时的症状。正常对照组放置在仓外饲养。模型组及正常对照组猪饮食、饮水均相同。

1.4 OSAHS模型猪颈总动脉血流动力学观察 模型组小型猪出现类似OSAHS的临床表现后,继续在负压封闭舱中饲养30 d。随后经肌肉注射 $(2 \text{ mg/kg})$ 氯胺酮,对模型组和对照组小型猪进行麻醉。采用美国Acuson-XP/10电脑彩超诊断仪测量猪颈总动脉内径、内膜厚度,管壁变厚,收缩期峰值血流速度(S)、舒张末期血流速度(D)、阻力指数(RI)、颈总动脉收缩期峰值血流速度与舒张末期血流速度比值(S/D)等指标。测量部位取颈总动脉分叉下1 cm。

1.5 OSAHS模型猪颈总动脉的组织学观察

1.5.1 光镜观察 血流动力学观察结束后,采用颈总动脉放血法处死小型猪,在微创条件下,取模型组和正常对照组猪左颈动脉,将部分新鲜标本固定于10%的中性甲醛溶液中,乙醇梯度脱水,透明,石蜡包埋,4 mm切片,经H-E染色及Van Gieson染色法(V.G)对弹力纤维(elastic fiber)进行染色。采用OLYMPUS-BX51光学显微镜观察猪左颈动脉结构;采用HPIAS-1000高清晰度彩色病理图文分析系统对颈总动脉中膜厚度、中膜弹力纤维进行定量对比分析。

1.5.2 电镜观察 另将部分新鲜实验标本 $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$ ,快速固定于2.5%的冷戊二醛液中2 h,1%锇酸再固定1 h,丙酮梯度脱水,Epon-812树脂包埋,半薄切片定位,70 nm超薄切片,醋酸铀-柠檬酸铅双重电子染色,用于JEM-1200透射电镜观察。

1.6 统计学处理 数据采用SPSS 10.0统计软件进行处理和分析,定量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两均数之间比较采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 OSAHS猪模型的制备情况 模型猪在密封低压舱中饲养6个月后,均表现出活动减少、睡眠时间增多、出现鼾声( $43 \sim 51 \text{ dB}$ )、呼吸频率加快、呼吸压力负压值明显增大( $3.5 \sim 4 \text{ kPa}$ )、波形不规则等类似人类OSAHS的症状(图1A);而正常对照组小型猪呼吸压力波形规则,无明显异常表现(图1B)。这表明模型组小型猪OSAHS模型制备成功。

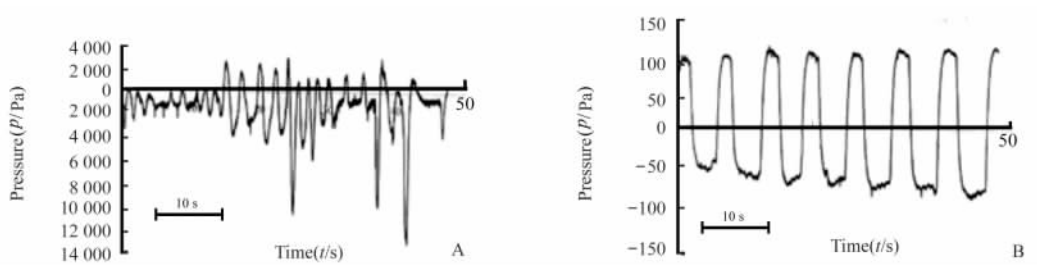


图 1 模型组(A)和对照组(B)呼吸压力波形图

Fig 1 Respiratory pressure waveform of model group(A) and control group(B)

2.2 OSAHS 模型猪颈总动脉血流动力学的观察结果 二维超声检查结果发现:模型组小型猪颈总动脉内膜面尚光整,呈等回声带,中层呈低回声,二者未见融合现象,未见斑块,但颈总动脉内径变细,

内膜增厚,与对照组比较差异显著( $P < 0.05$ )。超声多普勒检查结果(表 1)表明:模型组小型猪颈总动脉血流动力学参数(S、RI、S/D)均显著高于正常对照组( $P < 0.01$ )。

表 1 模型组及正常对照组小型猪颈总动脉超声测量参数

Tab 1 Ultrasonometry parameters of common carotid artery in small-type pigs of control and model group

( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

Group	HR( $\text{min}^{-1}$ )	Diameter( $d/\text{mm}$ )	IMT( $l/\text{mm}$ )	S( $v/\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ )	D( $v/\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ )	RI	S/D
Control	$70 \pm 4^*$	$3.47 \pm 0.15^*$	$0.42 \pm 0.08^*$	$0.56 \pm 0.09^{**}$	$0.18 \pm 0.04$	$0.68 \pm 0.04^{**}$	$3.03 \pm 0.54^{**}$
Model	$90 \pm 7$	$3.18 \pm 0.17$	$0.57 \pm 0.05$	$0.88 \pm 0.13$	$0.17 \pm 0.16$	$0.81 \pm 0.04$	$5.43 \pm 1.13$

HR: Heart rate; IMT: Intimal-medial thickness; S: The peak-systolic mean velocity; D: The end-diastolic mean velocity; RI: The resistance index. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs model group

2.3 OSAHS 模型猪颈总动脉管壁的大体及光镜观察结果 实验动物解剖后进行形态观察:模型组小型猪颈总动脉壁增厚,弹性欠佳,质韧,穿刺阻力大;而对照组动脉管壁均匀,弹性好,穿刺顺利无阻力,未见明显病变。小型猪左侧颈动脉光镜观察:模型组管壁厚约( $655.16 \pm 35.59$ )  $\mu\text{m}$ ,颈动脉管壁内、中、外 3 层结构明显,内膜薄,内膜覆盖的单层内皮细胞排列欠规则且稀疏,内弹力板不完整(图 2A);中膜增厚,厚度为( $525.34 \pm 49.82$ )  $\mu\text{m}$ ,分层

尚清楚,平滑肌细胞及细胞核形态不规则,弹力纤维染色可见弹力纤维增生排列紊乱(图 2B)。正常对照组管壁厚约( $561.53 \pm 44.98$ )  $\mu\text{m}$ ,颈动脉管壁内、中、外 3 层结构明显,内膜薄,无异常物质沉积,仅由内皮和内弹力板组成,大部覆盖单层内皮细胞,内皮细胞形态基本正常,内弹力板完整,呈连续的波浪状(图 2C);中膜厚约( $410.16 \pm 23.76$ )  $\mu\text{m}$ ,中膜平滑肌排列规则、弹力纤维染色可见弹力纤维分层排列比较规则(图 2D);外弹力板不明显。

图 2 模型组及对照组小型猪左颈动脉内皮组织 H-E 及弹力纤维染色结果

Fig 2 Light microscopic appearance of endothelial tissues and elastic fibers in left carotid artery of animals in control and model groups

A: Model group; endothelial cells were unclear and the inner elastic plate was incomplete (H-E,  $\times 400$ ); B: Model group; increased media thickness and hyperplasia of elastic fibers (V.G.,  $\times 200$ ); C: Control group; clear endothelial cells with complete inner elastic plate (H-E,  $\times 400$ ); D: Control group; elastic fibers showed regular alignment in tunica media of left carotid artery (V.G.,  $\times 200$ )

弹力纤维定量分析结果(表2)表明:模型组小型猪左侧颈动脉管壁弹力纤维总数目、面数密度、总

面积及面积百分比均明显高于正常对照组( $P < 0.01$ )。

表2 小型猪左侧颈动脉管壁弹力纤维定量分析

Tab 2 Quantitative analysis of elastic fibers in left carotid canal of small-type pigs

( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

Group	Sum	Pixel density	Total area ( $A/\mu m^2$ )	Area percentage(%)	Total perimeter( $l/\mu m$ )	Ratio of perimeter to area	Average space distance( $l/\mu m$ )
Control	409±56	0.005 7±0.007 9	7 175. 9±1 660. 8	10. 07±2. 33	8 398. 8±1 643. 5	1. 48±0. 29	25. 02±5. 60
Model	170±35**	0. 023 9±0. 000 5**	13 781. 3±473. 2**	19. 34±6. 65**	8 397. 8±1 447. 4	1. 48±0. 25	22. 45±5. 67

\*\*  $P < 0.01$  vs control group

2.4 OSAHS 模型猪颈动脉管壁的电镜观察结果 模型组:内膜无明显改变,中膜胶原纤维束明显增加,部分区域弹力纤维与平滑肌的分层排列结构紊乱,有灶性分布的纤维素样物,平滑肌细胞形态不规则(图3A),部分细胞肌丝数量减少、致密斑减少,细胞核形态不规则,近内膜处间质可见红细胞外渗。对照组:平滑肌细胞形态规则,细胞表面有丰富的、不规则的细胞突起,胞质丰富,其中肌丝含量高,致密斑清晰,线粒体常见,结构好,细胞核形态规则,间质胶原纤维束轻度增加,未见炎细胞浸润(图3B)。

### 3 讨论

OSAHS 病程发展缓慢,一般达数年以上,出现 OSAHS 典型症状时多为中年患者,但近年来有年轻化的趋势,严重威胁人类健康。不少研究<sup>[5]</sup>发现 OSAHS 患者存在明显的内皮功能障碍及动脉管壁硬化,是缺血性脑血管病、心肌梗死、不稳定性心绞痛、高血压等疾病的独立危险因素之一。大量临床观察<sup>[9]</sup>也发现 OSAHS 引起的动脉系统病变有别于生理性退变或其他疾病引起的动脉病变。因此,人们越来越关注 OSAHS 对患者尤其是年轻患者心血管系统的影响,但目前仍缺乏相关的系统研究和机制探讨。本研究在前期研究的基础上,制备 OSAHS 小型猪模型,进一步观察 OSAHS 模型猪颈总动脉血流动力学特点及病理特征,模拟 OSAHS 早期对患者心血管系统的影响,为进一步探讨相关的作用机制,指导临床诊治奠定基础。

基于小型猪其器官生理功能和形态都接近人类,特别适合用于精密度较高的科研实验。因此,本研究中采用6个月龄大小的小型猪(其发育状态与人的青年时期相近),用于 OSAHS 早期病理研究。前期研究<sup>[7]</sup>中,我们将 SD 鼠饲养在密封舱低氧环境中,引起软腭发生易于鼾症形成和发展的重建。国内李兵等<sup>[10]</sup>用低压低氧诱导大鼠 OSAHS 后,发现大鼠咽部结构及功能发生类似 OSAHS 的咽部病理改变。我们前期的研究<sup>[6]</sup>观察 OSAHS 患者和健康正常人睡眠状态下鼻咽、口咽和喉咽等部位的呼吸压力,也发现非正常咽腔呼吸压力对咽部软组织产生的生物力学作用是 OSAHS 发病的重要因素之一。呼吸系统处于负压状态,使咽腔软组织渐进性增生、肥厚、重建,致咽腔狭窄,减少有效呼吸横截面积,造成组织缺氧,进一步恶性循环,促进 OS-

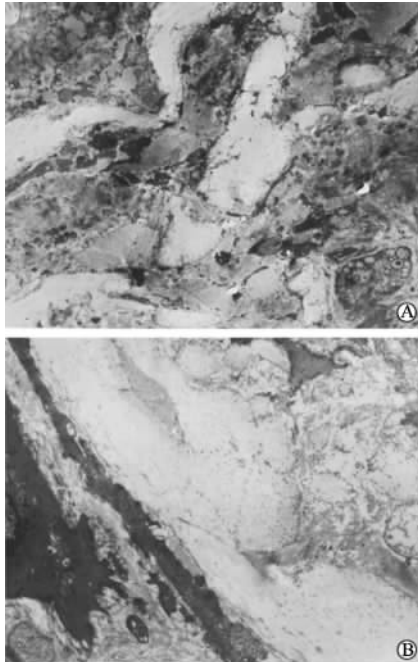


图3 模型组(A)、对照组(B)小型猪左颈动脉电镜观察结果  
Fig 3 Electron microscope appearance of left carotid artery of model(A) and control(B) group pigs( $\times 500\ 000$ )

A: Model group: elastic fibers showed hyperplasia, degeneration and fibrinoid necrosis in tunica media of left carotid artery. Smooth muscle showed degeneration and aligned irregularly; B: Control group: carotid artery from control pigs showed normal histology with a normal epithelium and elastic fibers

AHS的形成和发展,相对于低氧,低压可能是造成鼾症的主要原因之一<sup>[6]</sup>。因此,本研究采用可控流通低压舱,构建贵州小型猪 OSAHS 模型,对其颈总动脉血流动力学特性和组织病理学特点进行观察,并做定量分析。

本研究结果发现,模型猪在密封低压舱中饲养6个月后,均表现出活动减少、睡眠时间增多、出现鼾声、呼吸频率加快、呼吸压力负压值明显增大、波形不规则等类似 OSAHS 的症状,而正常对照组小型猪呼吸压力波形规则,无明显异常表现。这表明模型组小型猪 OSAHS 制备成功,也证实利用低压舱原理可以制备 OSAHS 猪模型。

Schafer 等<sup>[11]</sup>研究发现 OSAHS 患者约 50% 患有冠状动脉病变,并通过冠状动脉造影证实,认为在呼吸暂停缺氧时,易发生心肌缺血及梗死。研究<sup>[11-12]</sup>还发现,颈总动脉病变与主动脉、冠状动脉等全身重要血管病变有着很好的相关性,且颈总动脉病变较冠状动脉要早,与主动脉病变大约同时发生,对颈总动脉的观察可以预示冠状动脉及全身动脉变化。

本研究对 OSAHS 模型猪颈总动脉血流动力学及病理学观察结果发现,OSAHS 小型猪在上气道低压环境下,颈总动脉内径变细,弹力下降,内膜增厚未见斑块、中膜增厚,中膜弹力纤维增生排列紊乱;电镜结果发现,OSAHS 小型猪左颈动脉平滑肌细胞形态不规则,肌丝、致密斑减少,出现灶状分布的纤维素样物,细胞核形态不规则。以上结果表明低压条件对小型猪颈动脉系统有较大影响,血管内皮细胞形态变化较轻微,而内弹力膜及中膜的增生较为显著。这可能由于上气道频繁的高负压对气道黏膜组织产生较强的抽吸作用,影响了气道血液和淋巴液正常的微循环以及相关腺体的分泌;同时由于上气道塌陷阻塞引起的呼吸暂停和通气不足,造成了频繁的血氧饱和度下降,组织缺氧,导致血管内皮细胞及其功能的损伤,张希龙等<sup>[13]</sup>认为此种损伤经临床治疗能够改善和恢复,但有待进一步的实验证实。

本研究应用低压舱原理成功制备 OSAHS 小型猪模型,证实 OSAHS 上气道低压状态除能导致咽腔结构的重建外,对心血管动脉系统也会造成严重的损

害,为进一步的临床治疗和机制探讨奠定了基础。

(志谢 本研究电镜诊断方面得到南京军区总医院病理科周晓军主任和吴波副主任的大力支持,在此表示衷心的感谢!)

## [参考文献]

- [1] Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease[J]. *Am J Med*, 2000, 108: 396-402.
- [2] 刘永义,何海林,姚大康,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对心血管功能影响的动态观察[J]. *中国微循环杂志*, 2003, 7: 316-317.
- [3] Fletcher E C. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory[J]. *Am J Med*, 1995, 98: 118-128.
- [4] Friedlander A H, Yueh R, Littner M R. The prevalence of calcified carotid artery atheromas in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1998, 56: 950-954.
- [5] Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(2 Pt 1): 375-380.
- [6] 刘永义,包亚军,刘文华,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者睡眠呼吸暂停事件前后咽腔呼吸压力的分析[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45: 914-917.
- [7] 刘永义,包亚军,刘文华,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征模型鼠软腭的力学重建[J]. *医学生物力学*, 2004, 19: 27-30.
- [8] 刘永义,覃开蓉,包亚军,等. 鼾症动物模型的建立及其气管力学重建的实验研究[J]. *医用生物力学*, 2007, 22: 99-103.
- [9] 姚依群,苏锡铭,刘芳龄. 颈动脉与冠状动脉粥样硬化的病理对比分析[J]. *中国临床保健杂志*, 2007, 10: 46-47.
- [10] 李 兵,赵黎明,王海清,等. 低压低氧诱导大鼠阻塞性睡眠呼吸暂停综合征后咽部肌肉结构和功能的改变[J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27: 396-399.
- [11] Stauffer J L, Buick M K, Bixler E O, et al. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140: 724-728.
- [12] Thalhammer C, Balzuweit B, Busjahn A, et al. Endothelial cell dysfunction and arterial wall hypertrophy are associated with disturbed carbohydrate metabolism in patients at risk for cardiovascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 1173-1179.
- [13] 张希龙,胡 玲,殷凯生,等. 持续气道正压通气对 OSAHS 患者血管内皮细胞功能的影响[J]. *医学研究生学报*, 2004, 17: 805-807.

[收稿日期] 2007-01-29

[修回日期] 2007-08-30

[本文编辑] 贾泽军