DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.12.024
第26卷第12期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 12
1094 2004年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)12-1094-04

钒酸钠对STZ-糖尿病大鼠心肌细胞膜GLUT4易位的影响

张 平[1],梁自文[1],王海慧[1],蔡红卫[1],张素华[2],汪恕萍[2] ([1]第三军医大学西南医院内分泌科,重庆 400038;[2]重庆医科大学附属一院内分泌科,重庆 400036)

提 要:目的 探讨钒酸钠类胰岛素作用及对实验性糖尿病大鼠心肌组织葡萄糖转运蛋白4(glucose transpoter type 4, GLUT4)与胰岛素刺激GLUT4易位的影响。方法 40只Wistar大鼠随机分为2组,1组应用链脲佐菌素(55 mg/kg)腹腔内注射,5 d后血糖大于13.5 mmol/L定为实验性糖尿病大鼠(STZ-D大鼠),然后将STZ-D大鼠组及正常组再分为2组,加钒组隔日管饲0.4%钒酸钠稀释液,持续4周后在麻醉情况下每组各一半大鼠在尾静脉注射5U/kg诺和正规胰岛素治疗,5 min后心脏抽取血液标本并提取心脏,应用Western blot技术测定GLUT4蛋白表达。结果 钒酸钠治疗使STZ-D大鼠血糖、甘油三酯、胰岛素降低,STZ-D大鼠心肌细胞膜GLUT4蛋白含量与正常对照组比较明显降低(53%),而钒酸钠与胰岛素合用治疗STZ-D大鼠可使心肌细胞膜GLUT4增加2.7倍。结论 钒酸钠治疗STZ-糖尿病大鼠在不增加胰岛素释放的情况下具有明显改善糖脂代谢的效果,糖尿病大鼠心肌细胞膜GLUT4含量减少可能是引起心肌葡萄糖转运障碍及心功能下降的因素,钒酸钠治疗使胰岛素调节GLUT4转运易位增加致心肌组织对葡萄糖摄取利用加强可能是某些降低血糖的机制以及改善心功能原因。

关键词:钒酸钠;类胰岛素作用;心功能不全;葡萄糖转运蛋白4
中图法分类号:R322.11;R587.1;R977.15 文献标识码:A

Effects of sodium vanadate on GLUT4 translocation in cardiac tissue of streptozotocin-induced diabetic rats

ZHANG Ping[1], LIANG Zi-wen[1], WANG Hai-hui[1], CAI Hong-wei[1], ZHANG Su-hua[2], WANG Shu-ping[2] ([1]Department of Endocrinology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400036, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of sodium vanadate treatment on insulin-stimulated glucose transporter type 4 (GLUT4) in the cardiac tissue of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Methods A total of 40 male Wistar rats (180—250 g) were randomly divided into two groups. Rats in the first group were administered intraperitoneally with a single dose of STZ (55 mg/kg), and those in the second group received placebo (0.1% mmol/L citric acid buffer plasma glucose). On day 5 following STZ injection (PG> 13.5 mmol/L), rats were treated with 0.4% sodium vanadate by oral gavage. Half of the animals in each group after treatment for 4 weeks were administered intravenously with regular Novo insulin at the dose of 5 U/kg. GLUT4 expression in the cardiac tissue was detected by Western blotting. Results Plasma glucose, triglyceride, and insulin levels decreased in STZ-induced diabetic rats after sodium vanadate treatment. Sarcolemmal membrane GLUT4 translocation after combined treatment of sodium vanadate and insulin increased by 2.7 fold. Conclusion Sodium vanadate treatment can improve the metabolism of glycolipids without increasing the insulin secretion in STZ-induced diabetic rats. The decreased content of sarcolemmal membrane GLUT4 in diabetic rats might be the factor leading to glucose transportation disorder and cardiac dysfunction. The effects of sodium vanadate may be related to the increase in GLUT4 dislocation which induces the improvement of glucose uptake and utilization in cardiac tissue and cardiac function.

Key words: sodium vanadate; insulin-mimetic property; cardiac dysfunction; GLUT4

糖尿病最重要的死亡原因是心血管疾病,而心血管疾病的发生与一些重要因素有关,包括动脉粥样硬化、血脂紊乱、微量蛋白尿、内皮功能紊乱、血小板的高

作者简介:张 平(1953—),女,河南省夏邑县人,博士研究生,主任医师,教授,主要从事糖尿病及钒酸钠降糖机制方面的研究,发表论文16篇。电话:(023)68754638

收稿日期:2004-04-05;修回日期:2004-05-27

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

凝聚性、凝聚功能的异常和糖尿病心肌病[1]。糖尿病患者易发生充血性心功能不全的原因不能单纯归结于冠状动脉粥样硬化或高血压引起的变性改变, 而是与原发的心肌病变有关[2], 然而导致糖尿病心肌病机制仍不清楚[3]。目前认为心脏功能损害和心肌病与抑制葡萄糖能量的产生及脂肪酸氧化增加有关[4]。葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transpoter type 4, GLUT4)在维持整体葡萄糖内环境调节中具有重要作用[5], 葡萄糖转运损害可抑制糖尿病心肌组织葡萄糖利用, 细胞内 GLUT4 含量减少以及胰岛素引起 GLUT4 易位的损害可能是引起糖尿病心肌病和心功能底下的原因[6]。

钒酸钠(sodium vanadate, Va)有效的降低血糖和具有类胰岛素作用已引起广泛关注, 在糖尿病大鼠具有明显抗糖尿病效果及改善心脏功能的作用[7], 本实验的目的旨在了解钒酸钠改善糖脂代谢紊乱与心脏功能是否与钒酸钠增加胰岛素调节心脏组织细胞 GLUT4 转运易位有关。

1　材料和方法

1.1　材料

链脲佐菌素(Stroptozocin)Sigma 公司产品; 山羊抗 GLUT4 多克隆抗体 Santa Cruz 公司产品;

1.2　实验动物

雄性 Wister 大鼠 40 只(第三军医大学实验动物中心提供), 体质量 180~250 g, 随机分为 2 组, 每组 20 只: 糖尿病模型组腹腔内注射 STZ(溶于 0.1 mmol/L 柠檬酸缓冲液, pH 4.5)55 mg/kg, 5d 后血糖> 13.5 mmol/L 为糖尿病大鼠, 对照组一次性腹腔注射等体积的柠檬酸缓冲液。上述每组大鼠在各分为两组, 每组 10 只; 糖尿病组(D 组)、糖尿病加钒酸钠组(DV 组)、正常对照组(C 组)、正常加钒酸钠组(CV 组)。加钒组隔日管饲 0.4% 钒酸钠稀释液, 观察基本指标变化, 持续 4 周后上午 8 时在麻醉情况下将每组的各一半鼠在尾部静脉注射 5 U/kg Novo 正规胰岛素, 应用胰岛素组成为 C+I, CV+I, D+I, DV+I。5 min 后迅速将其胸腔打开, 从心脏抽取血液标本作各项指标测定并提取心脏, 切开心室清除血液放入干燥管液氮保存备用。

1.3　GLUT4 蛋白 Western blotting 分析

1.3.1　心肌细胞膜蛋白提取　　取每组心肌组织 0.78 g 放入盛有液氮的研钵中研粹, 悬浮于 4 ml 匀浆缓冲液(20 mol/L HEPES, 250 mol/L sucrose, 1 mol/L EDTA, 5 mol/L benzamidine, 1 μmol/L aprotinin A, 1 μmol/L pepstatin, 1 μmol/L leupeptin, 1 mol/L PMSF, pH 7.4), 内切式匀浆器匀浆 20 min 在 4 ℃, 500 × g, 离心 20 min, 吸取上清放入另一离心管中在 4 ℃, 7 000× g, 离心 20 min, 吸取上清放高速离心管中在 4 ℃, 31 000× g, 离心 40 min。弃掉上清用缓冲液稀释, 在高速离心管中先铺上一层 33.3% 蔗糖缓冲溶液(W/V)再铺细胞悬液在 4 ℃, 90 000× g 离心 30 min, 收集 33.3% 蔗糖顶部不透明带 4 倍稀释, 31 000 × g 离心 30 min, 弃掉上清, 用含有蛋白酶抑制剂悬念洗涤和稀释膜蛋白沉淀。

1.3.2　蛋白质浓度测　　按 Lowry 比色法, 以 BSA 为标准蛋白, 用 Eppendorf Biophotometer 仪测定样品蛋白浓度。

1.3.3　心肌细胞膜的分离鉴定　　按 5′-核苷酸酶用 Tronsteri 法测定。

1.3.4　Western blotting　　分别取各不同组分蛋白 30 μl 样品, 蛋白含量 6 μg 加入等量载样 SDS 缓冲液, 100 ℃ 煮沸 5 min, 经 7.5% SDS-PAGE 电泳后电转移转膜, 5% 脱脂奶的 pH 7.2 PBS 中封闭, 室温震荡 1 h, 分别加入稀释后的山羊抗 GLUT4 多克隆抗体室温震荡 2 h, 置 4 ℃冰箱过夜。加入特异性二抗及 3% BSA 室温孵育 1 h, 将 PVDF 膜与 X 光片放入暗盒内曝光 3~10 min, 显影后清水漂洗, 定影。

1.4　其它项目测定

血糖采用 One Touch II 血糖仪测定; 甘油三酯用酶法测定; 血清胰岛素用放免法测定。

1.5　统计学处理

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较用 t 检验, 应用 SPSS10.0 统计软件进行数据处理。

2　结果

2.1　Wistar 大鼠血糖、血脂及胰岛素实验结果(表 1, 2)

表 1　各组的血糖、血脂和胰岛素水平($\bar{x} \pm s$)

Tab 1　Plasma glucose, insulin, and triglyceride levels in different groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Glucose(mmol/L)	Insulin(mU/L)	Triglyceride(mmol/L)
C	10	4.66±0.44	71.73±4.64	0.75±0.38 #
CV	10	4.47±0.75	46.90±3.45 *	0.58±0.005 *#
D	9	23.79±3.94 *	55.23±3.64 *	4.16±0.021 *
DV	9	5.56±1.15 *#	21.24±0.94 *#	0.98±0.004 *#

*: $P<0.05$, *vs* C; #: $P<0.05$, *vs* D

表 2　钒酸钠治疗 4 周后应用和未用胰岛素静脉注射 5 min 后各组血糖及胰岛素变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 2　Plasma glucose and insulin levels following 4 weeks after sodium vanadate treatment in the presence and absence of exogenous insulin (5 U/kg) ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Group	Glucose(mmol/L)	Insulin(mU/L)
C	4.4±0.4	76.6±4.5
C+I	4.7±0.7	161.0±1.0
CV	5.2±0.4	46.0±3.4 *
CV+I	5.5±0.5	161.0±1.0
D	25.8±0.9 *	55.2±4.0 *
D+I	20.9±0.7	161.0±1.0
DV	5.8±0.6 *	21.0±0.94 *#
DV+I	5.56±0.5 *#	161.0±1.0

One rat died in D+I and DV+I, respectively

*: $P<0.05$, *vs* C; #: $P<0.05$, *vs* D

从表 1 中显示 D 组与 C 组比较, 血糖、显著增高, 胰岛素水平降低, DV 组与 D 组比较血糖均明显下降, 恢复接近正常水平。从表 2 可见, 胰岛素水平增加不明显。胰岛素治疗组胰岛素水平均大于 160 mU/L 与用胰岛素有关, 但 D+I 组血糖下降不明显, 说明存在一定程度胰岛素抵抗。

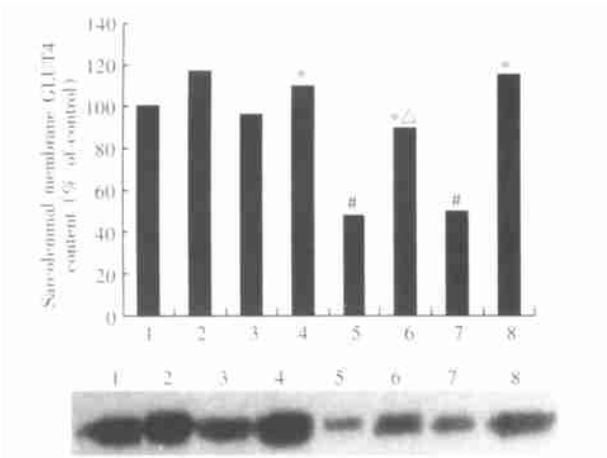
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.2 心肌细胞膜的分离鉴定

用蔗糖梯度离心纯化的心肌细胞膜，5′-核苷酸酶的活性为(10.34±1.13) μmol pi/mg 蛋白，(n=5)按本法分离出 5′-核苷酸酶的活性为匀浆的 10 倍[匀浆液酶活性是(0.95±0.17)]。

2.3 心肌细胞膜 GLUT4 蛋白表达

免疫印迹密度测定结果(含量以%表示)，D 组与 C 组、CV 组比较心肌细胞膜 GLUT4 蛋白表达水平明显降低(53%)，DV 组与 D 组比较心肌细胞膜 GLUT4 蛋白表达差别不明显，胰岛素治疗组 GLUT4 蛋白表达均高于与相对应非胰岛素治疗组，D+I 组与 D 组比较增加 1.7 倍，DV+I 组与 D 组比较增加 2.3 倍，DV+I 组与 C+I 组与 CV+I 组比较无明显差别，但明显高于 D+I 组，见图 1。



1: C; 2: C+I; 3: CV; 4: CV+I; 5: D; 6: D+I; 7: DV; 8: DV+I; *: compared with CV, D, DV; #: compared with C, CV; △: compared with C+I, CV+I, DV+I

图 1 心肌细胞膜 **GLUT4** 在注射胰岛素 **5 min** 后蛋白表达水平变化(**5 U/kg**)

Fig 1 Sarcolemmal membrane GLUT4 levels at 5 min after insulin injection (5 U/kg)

3 讨论

糖尿病患者合并心血管疾病发生率极高，是糖尿病死亡的首要原因，以往认为是冠状动脉粥样硬化的结果，近年来研究表明即使在缺乏高血压和冠状动脉粥样硬化性心脏病的情况下，1 型和 2 型糖尿病仍可并发心力衰竭[2]，而高血糖引起心肌层的改变是糖尿病心肌病和心力衰竭的特征[3]。糖尿病患者心脏病可以表现在心脏结构和功能不同水平，包括累及大血管病变、心脏功能(心肌病)和心内神经系统(自主神经病变)[8]。糖尿病心肌病表现潜伏期左心室收缩与舒张功能降低和特殊心脏病理改变，如心肌组织中糖蛋白和糖原累积，微血管基底膜增厚，肌束膜纤维化和局灶性梗死或坏死，以及肌原纤维排列紊乱[2]。尽管本实验未做心功能和心脏病理检查，在我们以前的研究证实冠状动脉无病理改变，心功能和心脏糖尿病大鼠心脏超微结构符合糖尿病心肌病的诊断[7]。

糖尿病心肌病与代谢异常密切关联，在有氧状态，通过摄取和有比例氧化游离脂肪酸进入血液循环为心脏提供主要能量来源[9]，但当心脏负荷加重时游离脂肪酸已不能满足心脏能量需要，而是通过加速葡萄糖转运和糖原分解，增加葡萄糖氧化以及糖异生提供能量[10]。在缺血情况下糖原储存 1～2 h 消耗完毕，心肌不能进行脂肪酸 B-氧化，细胞依靠无氧葡萄糖代谢提供能量[6]。心肌依赖葡萄糖转运为主要代谢能量来源，葡萄糖转运系统缺陷可直接影响心肌葡萄糖的摄取和利用，从而损害心肌功能。葡萄糖转运蛋白 4 在维持整体葡萄糖内环境中起着重要作用，在心肌中 GLUT4 是主要葡萄糖转运蛋白，而 GLUT1 仅起少量的作用，GLUT4 数量，功能以及细胞的紊乱都可以影响 GLUT4 转运活性[11]。

从本实验显示糖尿病组(D 组)与正常对照组(C 组)比较，心肌细胞膜 GLUT4 蛋白表达降低(53%)，说明 STZ-D 大鼠心脏 GLUT4 蛋白水平存在减少。Stanley 等[12]发现 4 周 STZ-D 大鼠 GLUT4 水平减少(11～23%)，而在 10～12 周 GLUT4 水平减少(70%)，在 12～16 周 STZ-D 大鼠也有相似的报道，故认为 GLUT4 蛋白的减少与糖尿病病程有关[13]。我们的研究显示 GLUT4 蛋白水平降低高于其他作者 4 周水平，但仍底于 10～12 周的水平，与 Camps 等[6]也报道在 7 d STZ-D 大鼠 GLUT4mRNA 减少较 GLUT4 蛋白表达更明显一致。

钒酸钠具有类胰岛素作用，增加骨骼肌葡萄糖摄取并能改善心脏功能及某些心肌病变[7,14]。钒酸钠对糖尿病大鼠心肌细胞膜 GLUT4 有什么影响？Camps 等[6]观察钒酸钠治疗可使糖尿病大鼠降低心肌细胞膜总膜 GLUT4 蛋白恢复到正常水平。本研究观察钒酸钠治疗组(DV 组)与糖尿病组(D 组)比较无明显差别，但在糖尿病大鼠心肌总膜钒酸钠具有明显增加 GLUT4 蛋白表达(资料未显示)。DV 组这种变化是否与糖尿病情况下细胞内 GLUT4 损耗，导致细胞内 GLUT4 转运易位致心肌细胞膜减少有关，Shu 等[5]研究也显示钒酸钠增加心肌细胞膜 GLUT4 不明显，但具有增加亚细胞膜 GLUT4 表达，认为主要是大量 GLUT4 存在细胞内，使细胞内 GLUT4 转运到心肌细胞膜的再循环减少，导致葡萄糖转运和利用降低，这种葡萄糖转运和利用降低可能是引起心功能减退和心肌病机制之一。

在缺乏胰岛素情况下，GLUT4 储存在胰岛素敏感组织细胞的高尔基小囊内，胰岛素具有使 GLUT4 从细胞内转运到细胞膜的上调作用，钒酸钠不能增加糖尿病大鼠心肌细胞膜 GLUT4 的表达，是否能增加胰岛素对糖尿病大鼠心肌细胞膜 GLUT4 的上调作用？在目

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

前的实验证实注射胰岛素 5 min 后, DV＋I 组与 D 组比较 GLUT4 上升 2.3 倍, 说明钒酸钠显著增加胰岛素上调心肌细胞膜 GLUT4 转运易位的复原, DI 组与 D 组比较也有增加, 但不如钒酸钠治疗组明显。钒酸钠显著增加胰岛素调节 GLUT4 转运易位的早期效应而对糖尿病大鼠心肌细胞膜 GLUT4 作用的不明显, 说明钒酸钠增加胰岛素的效应超过钒酸钠的类胰岛素作用[5], 也与胰岛素刺激心肌细胞的胞内碱化促进核心结构 GLUT4 转运增加局部再循环有关[15]。

在目前的研究中, 我们首次观察了钒酸钠与胰岛素对 GLUT4 调节的相互作用, 证实钒酸钠治疗可显著增加胰岛素调节 GLUT4 转运易位, 这对促进糖尿病大鼠心脏葡萄糖的摄取利用, 改善糖尿病心脏功能不全及防治糖尿病心肌病起到积极的作用。钒酸钠这种上调的作用是由于分子结构变化还是胰岛素信号通路改变有待进一步研究。

参考文献:

[1] Sowers J R, Frohlich E D. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease[J]. Med Clin North Am, 2004, 88(1): 63－82.

[2] Elomar M M, Yang Z K, Phillips A O, *et al*. Cardiac dysfunction in the Goto-kakizaki rat A model of type Ⅱ diabetes mellitus[J]. Basic Res Cardiol, 2004, 99(2): 133－141.

[3] Fredersdorf S, Thumann C, Ulucan C, *et al*. Myocardial hypertrophy and enhanced left ventricular contractility in zucker diabetic fatty rats[J]. Cardiovasc Pathol, 2004, 13(11): 11－19.

[4] Giles T D. The patient with diabetes mellitus and heart failure: at-risk issues[J]. Am J Med, 2003, 115(suppl 8A): 107S－110S.

[5] Li S H, McNeill J H. *In vivo* effects of vanadium on GLUT4 translocation in cardiac tissue of STZ-diabetic rats[J]. Mol Cell Biochem, 2001, 217(1－2): 121－129.

[6] Camps M, Castello A, Munoz P, *et al*. Effect of diabetes and fasting on GLUT-4 (muscle/fat) glucose-transporter expression in insulin sensitive tissues heterogeneous response in heart, red and white muscle[J]. Biochem J, 1992, 282(Pt 3): 765－762.

[7] 梁自文, 张忠辉. 钒酸钠对糖尿病大鼠心肌代谢和功能损害的有益作用[J]. 第三军医大学学报, 1997, 19(6): 554－555.

[8] Tschope C, Schultheiss H P. Diabetic cardiopathy: pathogenesis, diagnosis and therapy[J]. Internist (Berl), 2003, 44(7): 806－812.

[9] Carvey W T, Hardin D, Juhaszova M, *et al*. Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implication for diabetic cardiomyopathy [J]. Am J Physiol, 1993, 264(3 Pt 2): H837－844.

[10] Avogaro A, Nosadini R, Doria A, *et al*. Myocardial metabolism in insulin-deficient diabetic humans without coronary artery disease[J]. Am J Physiol, 1990, 258(4 Pt 1): E606－618.

[11] Dransfeld O, Uphues I, Sasson S, *et al*. Regulation of subcellular distribution of GLUT4 in cardiomyocytes: Rab4A reduces basal glucose transport and augments insulin responsiveness[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2000, 108(1): 26－36.

[12] Stanley W C, Hall J L, Smith K R, *et al*. Myocardial glucose transporters and glycolytic metabolism during ischemia in hyperglycemic diabetic swine [J]. Metabolism, 1994, 43(1): 61－69.

[13] Luiken J J, Coort S L, Koonen O P, *et al*. Regulation of cardiac long-chain fatty acid and glucose uptake by translocation of substrate transporters[J]. Pflugers Arch, 2004, 448(1): 1－15.

[14] 张　平, 张忠辉, 冯华芳. 钒酸钠降糖作用机理的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1997, 13(2): 111－115.

[15] Yang J, Gillingham A K, Hodel A, *et al*. Insulin-stimulated cytosol alkalinization facilitates optimal activation of glucose transport in cardiomyocytes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000, 283(6): E1299－1307.

（编辑　陈聪连）

中医药现代化学术会议征文通知

中医药现代化是党和政府在新时期发展中医药事业的政策导向和总体要求, 也是当前中医药学术发展面临的紧迫课题。为此, 我会诚邀全国从事中医药及相关学科科研的专家、学者, 于 2004 年秋季聚首南京, 就当前中医药现代化的有关问题进行深入的探讨。

征文内容: ①中医药现代化含义、研究方法、发展途径探讨; ②结合现代科学技术手段和医药科技成果, 探讨中医证候、藏象、经络理论的科学内涵; ③在继承中医治疗疾病的传统经验和学术理论的基础上, 应用现代科技手段, 探讨中医常见疾病证候的分布特点, 变化规律及辨证规范; ④中医药养生保健传统理论及常用养生保健方法的作用机制的整理和研究; ⑤临床实用、疗效确切的自制新型中医医疗器械和自拟特效验方介绍; ⑥中药材种植、养殖、加工、炮制、制剂的技术规范和质量控制标准探讨及自然药材有效成分提取工艺、流程及其质量控制标准的研究; ⑦中药新药、新剂型的开发思路论证和研究成果报告; ⑧互联网时代中医中药对外交流与合作的思路与途径探讨; ⑨其他相关内容。

征文要求: 应征论文务求内容翔实、数据可靠、观点鲜明, 篇幅在 5 000 字以内, 并附 300～500 字论文摘要和作者简介。参会交流论文将汇编论文集, 参会代表记Ⅰ类继续教育学分, 并颁发证书。应征论文如需在 CN 刊正式发表, 请在投稿时声明, 以便及时安排。应征论文请注明"现代化"字样。截止日期: 2004 年 7 月 31 日。

本次会议欢迎所有关心中医药现代化课题的各界人士, 参与大会研讨。可投寄已发表或新创符合本次会议内容论文至筹备组, 以便编辑会议论文集、安排大会演讲与交流; 也可携论文至会, 参与讨论。

地　址: 安徽省合肥市大通路明光小区 5 幢《中医药临床》杂志社　　邮　编: 230011

联系人: 汪新安　张玉琴　　电　话: (0551)4475775　　传　真: (0551)4475734　　E-mail: xinan001@hotmail.com

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net