新诊 2 型糖尿病患者血浆视黄醇结合蛋白 4 与亚临床动脉粥样硬化的关系

钟慧^{1,2}, 李熠¹, 肖扬², 李兴², 姚岚², 周智广², 唐炜立²

(1. 南华大学医学院, 湖南省衡阳市 421001; 2. 中南大学湘雅二医院糖尿病中心, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 视黄醇结合蛋白 4; 新诊 2 型糖尿病; 亚临床动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 探讨新诊 2 型糖尿病(T2DM)患者血浆视黄醇结合蛋白 4(RBP4)与亚临床动脉粥样硬化(subAs)的关系。**方法** 对 217 例新诊 T2DM 患者测定血浆 RBP4 浓度、空腹及餐后血糖、糖化血红蛋白、血脂、空腹胰岛素及颈总动脉内膜中膜厚度(IMT)、髂总动脉 IMT、股动脉 IMT, 分析其 subAs 的发生情况。**结果** 合并 subAs 的 T2DM 患者平均年龄、空腹胰岛素、血浆 RBP4 浓度均高于非 subAs 组患者(均 $P < 0.05$)。将患者按 RBP4 浓度三分位数分组, 随 RBP4 浓度增加, 患者颈总动脉 IMT、髂总动脉 IMT、股动脉 IMT 均增加, 高浓度 RBP4 组患者的颈总动脉 IMT 高于其余两组($P < 0.05$); 随 RBP4 浓度增加, subAs 患病率也逐步升高, 高浓度 RBP4 组患者的 subAs 患病率显著高于其余两组($P < 0.05$)。相关分析显示新诊 T2DM 患者 RBP4 浓度与颈总动脉 IMT、髂总动脉 IMT、体质指数、收缩压、血糖、空腹胰岛素呈正相关。多元逐步 Logistic 回归分析显示: 新诊 T2DM 患者 subAs 的发生与血浆 RBP4、年龄、低密度脂蛋白胆固醇显著相关。**结论** 新诊 T2DM 患者血浆 RBP4 水平与 subAs 呈正相关关系, 血浆 RBP4 升高可能是新诊 T2DM 患者 subAs 的独立危险因素之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship Between Plasma Retinol-binding Protein 4 and Subclinical Atherosclerosis in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients

ZHONG Hui^{1,2}, LI Yi¹, XIAO Yang², LI Xing², YAO Lan², ZHOU Zhi-Guang², and TANG Wei-Li²

(1. Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Diabetes Center, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Retinol-binding Protein 4; Type 2 Diabetes Mellitus; Subclinical Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the relationship between the concentration of plasma retinol-binding protein 4 (RBP4) and subclinical atherosclerosis (subAs) in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients.

Methods 217 newly diagnosed T2DM patients were selected. Plasma RBP4 concentration, fasting and postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), blood lipid, fasting insulin (FINS) and common carotid artery intima-media thickness (IMT), common iliac artery IMT, femoral artery IMT were measured. The occurrence of subAs in patients was analyzed.

Results The average age, FINS and plasma RBP4 concentration in T2DM patients with subAs were significantly higher than T2DM patients with non-subAs (all $P < 0.05$). The patients were divided into three groups based on the concentrations of RBP4. With the increase of RBP4 concentration, the common carotid artery IMT, common iliac artery IMT, femoral artery IMT were increased, and the common carotid artery IMT in high concentration RBP4 group was higher than that in the other two groups ($P < 0.05$). With the increase of RBP4 concentration, the prevalence of subAs was gradually increased, and the prevalence of subAs in high concentration RBP4 group was significantly higher than that in the other two groups ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that the RBP4 concentration of newly diagnosed T2DM patients was positively correlated with common carotid artery IMT, common iliac artery IMT, body mass index, sys-

[收稿日期] 2015-04-01

[修回日期] 2015-12-14

[基金项目] 湖南省自然科学基金(2013FJ4236); 教育部博士点基金(20110162120014); 湖南省教育厅优秀青年项目(13B098)

[作者简介] 钟慧, 硕士, 助教, 研究方向为糖尿病大血管病变, E-mail 为 99738273@qq.com。李熠, 硕士, 讲师, 研究方向为脂质代谢与心血管疾病。通讯作者唐炜立, 硕士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病, E-mail 为 weilitang@hotmail.com。

tolic blood pressure, blood glucose and FINS. Multiple stepwise Logistic regression analysis showed that the incidence of subAs in newly diagnosed T2DM patients was significantly correlated with the levels of plasma RBP4, age, and low density lipoprotein cholesterol. **Conclusion** Plasma RBP4 level is positively correlated with subAs, and plasma RBP4 elevation may be one of the independent risk factors of subAs in newly diagnosed T2DM patients.

糖尿病大血管并发症具有较高的致残致死率,其病理改变主要为动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)^[1]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)在糖尿病患者的As发生发展过程中起重要作用,研究表明IR可导致血管内皮细胞功能受损、内皮依赖性舒张功能下降等改变,长期IR状态可诱发动脉粥样斑块形成。近年来研究发现视黄醇结合蛋白4(retinol-binding protein 4, RBP4)可作为脂肪因子促进IR的发生^[2],参与糖尿病的发生发展,并可能进一步参与糖尿病患者As的发生。本研究初步探讨血浆RBP4水平与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者亚临床动脉粥样硬化(subclinical atherosclerosis, subAs)的关系,为糖尿病血管并发症的防治提供新靶点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究共纳入217例T2DM患者,男性111例,女性106例,平均年龄55岁。均为2002年1月至2008年12月在中南大学湘雅二医院内分泌门诊确诊为T2DM的患者。纳入标准如下:符合1999年WHO推荐的糖尿病诊断标准;病程1年以内;年龄35~70岁之间;体质指数(body mass index, BMI)19~35 kg/m²;起病半年内无酮症或其他应激情况;未使用胰岛素、罗格列酮、贝特类降脂药等药物。排除标准如下:其他类型糖尿病;肝肾功能不良;血肌酐大于正常上限1.2倍,谷丙转氨酶大于正常上限2倍;合并肝胆实质性疾病、脂肪肝、心功能不全、血液系统疾病、肾脏疾病、肿瘤及慢性消耗性疾病;合并心、脑、肾及外周血管病变并有临床表现;静息12导联心电图有明显心肌缺血表现。本研究得到了中南大学湘雅二医院伦理委员会的批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

所有研究对象均询问病史并测量身高、血压、体重、腰围(waist circumference, WC),计算BMI, BMI = 体重(kg)/身高²(m²);空腹血糖(fasting blood sugar, FBS)、餐后血糖(postprandial blood sugar, PBS)采用葡萄糖氧化酶法检测;血脂由日立7170

全自动生物化学分析仪检测;空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)采用放射免疫法测定;糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)采用离子交换高效液相法测定。IR以HOMA-IR指数计算,即HOMA-IR = FPG × FINS / 22.5。

1.3 血管超声检查

由资深超声科医师采用128XP/10型彩色超声仪(Acuson, USA)检测患者的右侧颈总动脉(common carotid artery, CCA)、股动脉(femoral artery, FA)及髂总动脉(common iliac artery, CIA)的内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT),每个部位连续测量3次,分别取平均值。将发生IMT均匀增厚≥1.0 mm和(或)3个部位测量区域内任一处出现斑块定义为subAs状态。

1.4 血浆RBP4浓度测定

采用香港大学李嘉诚医学院内科系和药理学系徐爱民教授实验室建立的双抗体夹心酶联免疫吸附法,相关试剂均由该实验室提供。检测步骤如下:(1)捕获抗体包被:RBP4捕获抗体加入酶标板微孔中,每孔100 μL,保鲜膜封口,4℃,过夜。第2天,弃掉抗体,洗涤液洗1次,加封闭液,每孔300 μL,室温3 h。弃封闭液,室温干燥1 h。保鲜膜封口,锡纸避光,4℃冷藏备用。所有实验用试剂提前20 min从冰箱中取出,以平衡至室温。(2)标准品稀释:用稀释液将标准品分别稀释至终浓度为6.25、12.5、25、50、100、200、400 mg/L。(3)样本预处理:检测前从低温冰箱中取出,置于室温中冻融后混匀,以14000 rpm离心5 min去脂。用稀释液将待测样本稀释800倍。(4)加样:已包被好RBP4捕获抗体的酶标板分别设空白孔、标准孔、待测样本孔。空白孔加稀释液100 μL,余孔分别加标准品或待测样本100 μL。室温孵育1 h。每孔加入300 μL洗涤液,放置1 min后拍干,洗涤4次。(5)加检测抗体:每孔100 μL,室温孵育1 h,用洗涤液洗涤4次。(6)显色:依序每孔加入显色试剂100 μL,室温避光显色10 min。(7)终止:依序每孔加入终止液50 μL,终止反应。(8)比色:用酶标仪在450 nm波长处依序测量各孔的吸光度值,减去空白孔的吸光度值,即得相对吸光度值。(9)计算浓度:用标准品的浓度与相对吸光度值计算出标准曲线的四参数

回归方程式,将样本的相对吸光度值代入方程式,计算出样本的 RBP4 浓度,再乘以稀释倍数,即为样本的实际 RBP4 浓度。此法批内变异系数 8.93%,批间变异系数 7.15%~9.24%。

1.5 统计学分析

所有数据分析采用 SPSS 16.0 统计分析软件,经正态性检验后,正态分布的资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的资料用中位数(最小值~最大值)表示;多组间均数比较用 One-Way ANOVA 及 LSD 检验;RBP4 与其他指标的关系采用 Pearson 相关分析法进行;年龄等指标的校正用协方差分析;subAs 与多个危险因素的分析采用 Logistic 逐步回归分析(逐步向前法)。以双侧 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 根据有无 subAs 分组后两组临床指标比较

根据有无合并 subAs,将 T2DM 患者分为两组,subAs 组患者的平均年龄、血浆 RBP4 浓度 ($P<0.01$)、FINS 及 HOMA-IR ($P<0.05$) 高于非 subAs 组。两组患者的性别构成比、WC、BMI、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、FBS、HbA1c、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。在校正了年龄和 HOMA-IR 后,subAs 组血浆 RBP4 仍高于非 subAs 组($P<0.01$)。

2.2 根据血浆 RBP4 浓度分组后各组临床指标比较

将纳入病例按血浆 RBP4 浓度三分位数分组,3 组患者的性别构成比、WC、BMI、SBP、DBP、FBS、HbA1c、TG、TC、HDLC、LDLC 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);高浓度 RBP4 组的 SBP、FINS 及 HOMA-IR 均显著高于低浓度 RBP4 组($P<0.05$);3 组患者血管 IMT 及 subAS 患病率随 RBP4 浓度升高呈现上升趋势,其中,高浓度 RBP4 组的 CIA-IMT 厚达 0.93 ± 0.10 mm,subAs 患病率达 48.2%,与其他两组相比差异均有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。

2.3 RBP4 与其他指标的相关性

将患者的血浆 RBP4 与 CCA-IMT、CIA-IMT、FA-IMT 及其他临床指标如年龄、性别、血压及血糖、血

脂、胰岛素等生物化学指标进行相关性分析,结果提示血浆 RBP4 与 CCA-IMT、CIA-IMT、BMI、SBP、FBS、PBS、FINS 及 HOMA-IR 呈正相关。

2.4 影响 T2DM 患者 subAs 的多种危险因素分析

以是否存在 subAs 为应变量 Y (有=1,无=0),以年龄、RBP4、WC、BMI、SBP、DBP、HOMA-IR、HbA1c、TG、TC、HDLC、LDLC 为自变量($X_1 \dots X_{12}$),试建立回归方程,多元 Logistic 回归(逐步向前法)显示年龄(X_1)、RBP4(X_2)和 LDLC(X_3)是影响新诊 T2DM 患者 subAs 的显著因素。

Logistic 回归方程为: $\text{logit}P = -14.739 + 0.073X_1 + 0.309X_2 + 0.648X_3$ 。对方程进行卡方检验,卡方值为 0.398, P 值 <0.001 ,认为该方程具有统计学意义。年龄、RBP4 和 LDLC 的 P 值分别为 0.001、0.000 和 0.001。

表 1. 两组 T2DM 患者临床指标比较

Table 1. Comparison of clinical indexes of two groups of patients with T2DM

临床指标	subAs 组($n=65$)	非 subAs 组($n=152$)
年龄(岁)	57.1±8.7 ^b	53.3±7.8
男/女(例)	36/29	82/70
WC(cm)	87.2±8.1	86.6±8.6
BMI(kg/m ²)	25.21±2.62	24.62±2.89
SBP(mmHg)	121.2±18.1	118.7±17.5
DBP(mmHg)	75.3±12.1	76.2±11.4
FBS(mmol/L)	7.76(3.57~18.94)	7.46(3.72~18.00)
HbA1c	7.56%(4.50%~13.50%)	7.45%(4.40%~16.00%)
FINS(mIU/L)	7.48(1.04~20.60) ^a	5.68(1.32~20.11)
HOMA-IR	2.50(0.24~6.14) ^a	1.92(0.28~10.14)
TG(mmol/L)	2.72(0.47~20.38)	2.37(0.43~15.05)
TC(mmol/L)	5.34±1.76	5.29±1.62
HDLC(mmol/L)	1.32(0.27~4.17)	1.33(0.61~3.77)
LDLC(mmol/L)	3.13±1.14	2.93±0.82
RBP4(mg/L)	26.50±3.43 ^{bc}	22.87±3.43

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与非 subAs 组比较;经年龄、HOMA-IR 校正后, c 为 $P<0.01$, 与非 subAs 组比较。

3 讨论

动脉粥样硬化是 T2DM 的大血管并发症之一,早期的 As 常无临床症状,但大血管内中膜可出现厚度增加和(或)斑块形成,处于 subAs 状态。通过超声测定大血管 IMT 值可反映个体 As 程度,因而 IMT 增加和(或)斑块形成可作为 As 的早期标志^[3],预测大血管及周围血管疾病的发生,有利于 T2DM 慢

表 2. 不同 RBP4 浓度的 T2DM 患者临床指标比较

Table 2. Comparison of clinical data among T2DM patients with different RBP4

临床指标	低浓度 RBP4 组 (n=73)	中浓度 RBP4 组 (n=72)	高浓度 RBP4 组 (n=72)
年龄(岁)	53.2±8.8	54.1±9.7	55.3±8.2
男/女(例)	37/36	40/32	34/38
WC(cm)	86.8±7.5	86.4±9.7	87.1±7.9
BMI(kg/m ²)	24.61±2.82	24.31±2.83	25.24±2.81
SBP(mmHg)	115.2±15.1	118.9±17.8	122.2±18.7 ^a
DBP(mmHg)	74.2±9.8	75.1±9.7	77.1±11.6
FBS(mmol/L)	6.93(3.57~18.00)	7.82(4.40~13.82)	7.93(5.02~18.94)
HbA1c	7.22%(4.50%~12.20%)	7.43%(4.40%~14.80%)	7.43%(4.80%~16.00%)
FINS(mIU/L)	4.78(1.04~11.88)	5.46(1.41~14.85)	8.45(2.49~20.60) ^a
HOMA-IR	1.46(0.24~4.51)	1.91(0.61~10.14) ^a	2.91(0.85~6.96) ^{ab}
TG(mmol/L)	2.08(0.43~15.05)	2.51(0.47~14.79)	2.86(0.44~20.38)
TC(mmol/L)	5.12±0.99	5.14±1.20	5.59±2.25
HDLc(mmol/L)	1.32(0.61~2.01)	1.31(0.66~3.77)	1.35(0.27~4.17)
LDLc(mmol/L)	2.98±0.81	2.98±0.80	3.00±1.11
CCA-IMT(mm)	0.72(0.45~1.30)	0.73(0.47~1.30)	0.79(0.48~1.70)
CIA-IMT(mm)	0.79(0.49~1.60)	0.81(0.57~1.30)	0.93(0.47~2.30) ^{ab}
FA-IMT(mm)	0.73(0.49~1.50)	0.74(0.44~1.60)	0.79(0.43~1.74)
subAs 患病率	14.5%	21.4%	48.2% ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与低浓度 RBP4 组比较; b 为 $P < 0.05$, 与中浓度 RBP4 组比较。

性血管并发症的防治。

本研究显示,将所有患者按有无 subAs 分为两组后,subAs 组患者的 RBP4、FINS 及 HOMA-IR 均高于非 subAs 组;将所有患者按血浆 RBP4 浓度差距的三分位数分为低浓度 RBP4 组、中浓度 RBP4 组和高浓度 RBP4 组,发现随着 RBP4 浓度增加,反映 IR 的指标如 FINS 及 HOMA-IR 相应增高。本研究还分析了 RBP4 与 FINS 及 HOMA-IR 的相关性,发现 T2DM 患者血浆 RBP4 与 FINS 及 HOMA-IR 呈正相关,且其相关关系独立于年龄及性别之外,与他人研究结果^[2,4]一致;说明 RBP4 能促进 IR,参与糖尿病大血管病变的发生发展。目前认为 RBP4 能通过降低磷脂酰肌醇 3 激酶活性促使肌肉组织发生 IR,还可直接诱导肝脏磷酸烯醇式丙酮酸激酶基因的表达,增加肝糖输出,促进 IR 的发生,参与糖尿病的发生发展;同时可通过增强机体氧化应激引起内皮细胞损伤,共同参与 As 的发生发展;还可导致血管内皮功能紊乱、黏附分子上调,并通过血脂紊乱、高血糖等机制引起或加重 As。因此检测血浆 RBP4 可能是评估 T2DM 血管病变的可行性手段^[5]。

血管彩色超声结果显示,随患者血浆 RBP4 浓度升高,患者的大血管 IMT 及 subAs 患病率也增高;说明 T2DM 患者 RBP4 可能通过促进 IR 从而影响大血管 IMT,促进大血管病变的发生发展。

本研究在采用多元逐步 Logistic 回归分析时,发现最终进入回归方程的最显著影响 subAs 的变量为年龄、RBP4 和 LDLc。年龄是 As 一个公认的独立危险因素,年龄增长是 As 不可逆的危险因素。在多元逐步 Logistic 回归分析时,年龄是第一个进入方程的自变量,而且与 RBP4、LDLc 共同出现在最终的方程中。年龄的 OR 值为 1.081, P 值为 0.001。国内外对 RBP4 的研究发现血清 RBP4 水平与年龄呈正相关;BMI 相似的人群中,年长者的 RBP4 水平高于年少者,且这种相关性独立于其他相关因素如体脂分布和 IR 之外。随着年龄的增长,发生肥胖和 IR 的风险增加,同时发生心血管事件的风险也增加。在本研究人群中并未发现血浆 RBP4 水平与年龄之间有统计学意义的相关关系,可能与样本例数较少及大部分患者年龄集中于 50~60 岁之间,而 35~50 岁及 60 岁以上的人群例数较少从而导致 RBP4 水平相差不大有关。

血脂紊乱对 As 起着促进作用。国内外均有研究发现 T2DM 患者的 LDLc 浓度与其动脉 IMT 相关,是其 As 的独立危险因素^[6],本研究亦通过回归分析发现 T2DM 患者 LDLc 水平是其大血管病变的危险因素。

我们用多元逐步 Logistic 回归分析影响新诊 T2DM 患者 subAs 的危险因素时,发现 RBP4 与大血

管病变的危险因素如年龄、LDLC 一起进入了最终的方程。RBP4 的标准回归系数为 0.309, P 值为 0.000。由此我们初步认定血浆高 RBP4 水平能促使新诊 T2DM 患者 subAs 的发生,其可能是除了目前已知的危险因素如吸烟、高血压、高血脂等因素之外的一个新的 As 危险因素。

综上所述,新诊 T2DM 患者的 RBP4 水平与 subAs 密切相关,血浆 RBP4 水平可能是 T2DM 患者大血管并发症的危险因子,在 T2DM 患者大血管病变的发生发展过程中起重要作用。但本研究仅为横断面研究,血浆 RBP4 与血管并发症之间相互关系的机制是什么? 血浆 RBP4 仅仅是 T2DM 患者 As 进程的生物化学指标? 抑或参与了 T2DM 患者 As 进程? 尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] Papa G, Degano C, Iurato MP, et al. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(20): 1-9.

- [2] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes[J]. Nature, 2005, 436(7049): 356-362.
- [3] Yapei Y, Xiaoyan R, Sha Z, et al. Clinical significance of arterial stiffness and thickness biomarkers in type 2 diabetes mellitus: An up-to-date Meta-analysis[J]. Med Sci Monit, 2015, 21(21): 2467-475.
- [4] Kelly KR, Kashyap SR, O. Leary VB, et al. Retinol binding protein 4 (RBP4) protein expression is increased in omental adipose tissue of severely obese patients [J]. Obesity (Silver Spring), 2010, 18(4): 663-666.
- [5] Feng S, Zhu Y, Yan C, et al. Retinol binding protein 4 correlates with and is an early predictor of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients[J]. J Biomed Res, 2015, 29(6): 451-455.
- [6] 胡丽梅,任卫东,张斌,等. 影响 2 型糖尿病患者动脉硬化的多因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(4): 391-394.

(此文编辑 曾学清)

· 医学信息 ·

2015 年诺贝尔生理学或医学奖得主简介

2015 年诺贝尔生理学或医学奖得主为: William C. Campbell (爱尔兰)、大村智 (Satoshi Omura, 日本)、屠呦呦 (中国)。获奖理由: 前两人发现蛔虫寄生虫新疗法; 屠呦呦发现疟疾新疗法。屠呦呦独享一半奖金, William C. Campbell 和大村智分享另一半奖金。

William C. Campbell 1930 年生于爱尔兰, 1957 年获美国威斯康星大学博士学位, 1984-1990 年为默沙东公司研究所首席科学家、分析师, 现为美国杜尔大学名誉研究员。大村智 1935 年生于日本山梨县, 1968 年获东京大学药学博士学位, 1975-2007 年为日本北里大学教授, 现为北里大学名誉教授。

屠呦呦, 女, 药学家, 博士研究生导师, 1930 年生于浙江宁波。1955 年毕业于北京医学院, 1985 年为中国中医科学院教授, 现为中国中医科学院首席科学家、终身研究员。屠呦呦长期从事中药和中西药结合研究, 1972 年从一年生草本植物青蒿中成功提取出青蒿素; 其突出贡献是创制新型抗疟药——青蒿素和双氢青蒿素, 开创了疟疾治疗新方法, 挽救了全球特别是发展中国家数百万人的生命, 世界数亿人因此受益。2011 年, 屠呦呦成为获得有着“诺贝尔奖风向标”之称的美国拉斯克 (Lasker) 奖临床医学奖的首位中国科学家。

屠呦呦是第一位获得诺贝尔科学奖项的中国本土科学家、第一位获得诺贝尔生理学或医学奖的华人科学家, 其获奖是中国医药界迄今为止获得的最高奖项。

本刊编辑部综合整理