

- [20] Donnelly S, Dalton J, Loulas A. Proteases in helminth- and allergen-induced inflammatory responses[J]. Chem Immunol Allergy, 2006, 90: 45-64.
- [21] Pradel L, Mitchell A, Zarubica A, et al. ATP-binding cassette transporter hallmarks tissue macrophages and modulates cytokine-triggered polarization programs[J]. European Journal of Immunology, 2009, 39: 2270-2280.
- [22] Subhra KB, Antonio S, Claire EL. Plasticity of macrophage function during tumor progression: Regulation by distinct molecular mechanisms [J]. The Journal of Immunology, 2008, 180(4): 2011-2017.
- [23] 杨琴. 小鼠巨噬细胞功能极化可塑性的初步探讨[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(2): 104-109.
- [24] 杨丽娟, 赵莎, 张海谱, 等. IL-17 体内外抗肿瘤作用及其机制研究[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(9): 764-769.
- [25] Rogers TL, Holen L. Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonates[J]. Journal of Translational Medicine, 2011, 9(1): 177.
- [26] 杨志勇. 胃癌中肿瘤相关巨噬细胞的分布及其与患者预后的关系[J]. 新乡医学院学报, 2012, 29(1): 52-54.
- [27] Waldo SW, Li Y. Heterogeneity of human macrophages in culture and in atherosclerotic [J]. The American Journal of Pathology, 2008, 172 (4): 1112-1126.
- [28] Matthijsen RA. Macrophage-specific expression of mannose-binding lectin controls atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. Circulation, 2009, 119(16): 2188-2195.
- [29] Glass CK, Saijo K. Nuclear receptor of transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10: 365-376.
- [30] Justin IO, Roberto RR, Alex RE, et al. Alternative M2 activation of Kupffer Cells by PPAR δ ameliorates Obesity-induced insulin resistance[J]. Cell Metabolism, 2008, 7: 496-507.
- (编辑: 梁进权)

糖尿病肾病动物模型的研究进展

赖洁梅, 周玖瑶(广州中医药大学药理学教研室, 广东 广州 510006)

摘要: 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)晚期微血管并发症之一, 是DM患者的重要死亡原因。而DN的发病机理如同其他DM微血管并发症一样尚未完全阐明。建立合适的DN动物模型是研究DN的发病机理和干预手段的基础。本文综述DN动物模型的研究进展, 分析诱发性、自发性及转基因3类动物模型的优缺点, 并对各模型致病机理、疾病表现、肾脏病理改变以及应用现状进行了详细的阐述, 为研究DN的发病机理、防治及相关药物开发提供参考。

关键词: 糖尿病肾病; 动物模型

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2014)01-0112-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.01.029

Progress in Research of Diabetic Nephropathy Animal Model

LAI Jiemei, ZHOU Jiuyao (Department of Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: Diabetic nephropathy(DN) is one of late diabetic microvascular complications and is the leading cause of the death of diabetics. But the etiopathogenesis of the DN and the diabetic microvascular complications haven't been elucidated. To study the etiopathogenesis and the interventions of DN, the establishment of an appropriate animal model is necessary. This paper reviewed the research progress of DN animal models, analyzed the advantages and disadvantages of experimental, spontaneous and transgenic animal models, and introduced the pathogenic mechanism, manifestations of the disease, renal pathological changes and current application of each model. This paper will

收稿日期: 2013-08-15

作者简介: 赖洁梅, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理学。Email: candy994567382@gmail.com。通讯作者: 周玖瑶, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药药理学。Email: zhoujiuyao@tom.com。

provide reference for the research of the DN pathogenesis and prevention, and the development of related drugs.

Keywords: Diabetic nephropathy; Animal models

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种临床综合征,其特征是肾小球肥大,基底膜增厚,肾小球滤过率增大,肾小球基质逐步积累,最终导致肾小球硬化,肾小管间质纤维化,进行性蛋白尿和肾功能恶化。I型和II型糖尿病(DM)均能导致DN,但I型DM患者的DN发生率高于II型DM患者。DN已成为终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因^[1]。但少数DM患者尽管病程已达20~25年,仍不发生DN,其原因未完全清楚,可能与家族或遗传因素有关,也与血糖值和血压水平高低有很大关系^[2]。为开展DN的发病机理及其相关药物的研究,本文对诱发性、自发性及转基因3类DN动物模型的研究现状作一综述。

1 诱发性 DN 模型

链脲佐菌素(streptozocin, STZ)是一种氨基葡萄糖-亚硝基脲,能通过GLUT葡萄糖转运蛋白(GLUT glucose transport protein)独自进入细胞,造成β细胞的损伤,导致胰岛素分泌减少或终止,形成DM,随着病程的延长,发展成DN^[3]。同样的作用也可以由四氧嘧啶(alloxan, ALX)引起^[4]。由于两种化学诱导剂的作用机理相同,我们以STZ为例进行介绍。STZ注射方式与注射剂量的不同可使胰岛β细胞出现不同程度的损伤,而β细胞损伤严重会导致动物死亡,所以模型复制时要选择合适的注射方式并且严格控制注射剂量。为了缩短复制模型时间,可以同时进行高脂饲料喂养或肾切除手术。

1.1 诱发性 I 型 DN 模型 用于复制模型的大鼠有SD大鼠和Wistar大鼠,一次性大剂量腹腔注射STZ对胰岛β细胞产生直接损害,可复制速发型DM动物模型。大鼠腹腔注射STZ 60 mg·kg⁻¹,使胰岛素分泌减少而致血糖升高,出现DM症状^[5]。多次小剂量注射复制的迟发型DM动物模型则与T淋巴细胞介导的β细胞不断破坏有关,以STZ 30 mg·kg⁻¹多次腹腔注射诱导,这样建立的模型与人类I型DM更为接近^[6]。复制模型周期为DM模型形成后8~24周^[7]。用于复制模型的小鼠品系有C57BL/6小鼠、eNOS敲除小鼠、Webster小鼠等。可以一次性大剂量腹腔注射STZ 60 mg·kg⁻¹或多次小剂量腹腔注射STZ 40~50 mg·kg⁻¹ [3,8]。DM模型形成后,在4~24周内发展成I型DN^[7]。

1.2 诱发性 II 型 DN 模型 常用高脂饲料联合STZ复

制Wistar大鼠II型DN模型。这种方法可诱发胰岛素抵抗,形成II型DM,按照自然病程发展为DN。高脂饲料喂养4周后,一次性腹腔注射STZ 45 mg·kg⁻¹制备大鼠DN模型,或多次小剂量腹腔注射STZ 30 mg·kg⁻¹,连续2周。一次性大剂量腹腔注射STZ容易造成大鼠胰岛β细胞受损严重,死亡率较高。多次小剂量腹腔注射STZ, DN模型稳定,其病理生理改变与人类DN较为相似,目前在II型DN的发病机制和药物研究中广泛应用,是一种较理想的DN动物模型^[9]。

2 自发性 DN 模型

自发性DN动物模型是指未经任何有意识的人工处置,在自然情况下发生DN的动物模型。这类动物因某种基因发生了突变,并通过遗传育种保留下来,可自发地形成DN模型。

2.1 自发性 I 型 DN 模型

2.1.1 NOD 小鼠 NOD小鼠是目前最理想的自发性I型DN动物模型,它与人类DN非常相似,能够很好的模拟人类DN的发病机理和病理生理变化。NOD小鼠由于发生免疫性疾病,患有先天性的胰腺炎,胰岛β细胞逐渐发生损伤,导致胰岛素的绝对分泌减少或终止,出现高血糖现象,随着自然病程发展成I型DN。NOD小鼠肾小球滤过率逐渐增大,出现明显的蛋白尿,其病理组织改变表现为系膜增宽,细胞外基质积聚,肾小球和肾小管基底增厚,免疫球蛋白沉积增加,进而发生肾小球硬化^[10]。

2.1.2 Akita 小鼠 Akita小鼠是C57BL/6小鼠常染色体胰岛素II基因发生显性突变产生的一种DN动物模型,胰岛素II A链96号位点半胱氨酸被酪氨酸取代,致使胰岛素II发生错误折叠,诱发细胞出现选择性蛋白质毒性,最终导致小鼠胰岛β细胞缺乏,形成I型DM,继而发展成I型DN。Akita小鼠表现明显而持续性的高血糖、高水平的蛋白尿。病理组织改变表现为肾小球系膜扩张,细胞外基质积累,足细胞数目减少,肾小球硬化,肾间质纤维化等^[11-12]。

2.1.3 LEW.1AR1/Ztm-iddmd 大鼠 LEW.1AR1/Ztm-iddmd大鼠是由同品系Lewis大鼠主组织相容性复合体(major histocompatibility complex)的单倍体经过自发基因突变产生,是一种新型的I型DN动物模型。病理表现为血糖升高,出现蛋白尿和酮尿。胰岛发生B淋巴细胞与T淋巴细胞浸润,包含大量的CD8⁺淋巴细胞和少量的CD4⁺淋巴细胞。巨噬细胞、NK细

胞、胰岛 β 细胞被迅速破坏,发生凋亡。肾小球与近端小管发生相应的病理变化^[13-14]。

2.2 自发性Ⅱ型DN模型 虽然Ⅰ型DM患者的DN发生率高于Ⅱ型DM患者,但80%以上的DM患者属于Ⅱ型,所以Ⅱ型DN的患者人数较多,Ⅱ型DN是目前医学研究的热点问题,所以用于研究Ⅱ型DN的自发性动物模型相对较多。

2.2.1 db/db小鼠 db/db小鼠是由于位于4号染色体上的瘦素受体基因G-T点发生突变导致瘦素缺乏的先天肥胖性Ⅱ型DN小鼠,其病程与人类较为相似,是目前Ⅱ型DN应用最广泛的自发性动物模型。根据自然病程的发展,产生一系列的组织病理改变,系膜间质扩张,基底膜增厚,细胞外基质过量积聚,肾功能损害明显。但肾小球系膜改变相对缓慢,常需要4~5个月才可观察到明显的增厚。一般来说,这些小鼠不发生肾小球系膜溶解或结节性肾小球硬化,也没有渐进性肾功能不全^[15-16]。

2.2.2 TSOD小鼠 TSOD小鼠是一种由近交系得到的自发性DN动物模型。2月龄的雄性小鼠出现多饮、多尿、肥胖等Ⅱ型DM现象,并逐渐出现肥胖症状,12月龄时,能够检测到高血糖症和高胰岛素血症,胰岛 β 细胞肿胀增生,导致胰腺肥大。DN时,肾脏出现组织病理学变化,基底膜增厚,系膜区增生,细胞外基质积累等现象^[17-18]。

2.2.3 eSMT大鼠 eSMT大鼠是一种新型的Ⅱ型DM动物模型,它来源于eSS和beta的杂交。eSS是一种非肥胖性Ⅱ型DM动物模型,而beta则伴有轻度肥胖和缓慢的糖耐量下降现象。雄性eSMT大鼠的DM症状发生率远远高于雌性大鼠。eSMT大鼠内分泌组织体积密度减少,但并不见胰腺炎。胰岛呈破碎结构,出现严重的间质纤维化。胰岛素水平显著降低,而血糖、胆固醇、甘油三酯水平则增高。内分泌代谢紊乱,出现不可逆转的病理变化,通常大鼠在18个月内死亡。eSMT大鼠发病情况十分严重,并伴有非常严重的肾脏损害,可作为Ⅱ型DN的一种动物模型^[19-20]。

3 转基因DN模型

转基因动物模型是指通过转基因技术将人工分离和修饰过的外源性基因导入到目标动物的受精卵或胚胎中,使其稳定整合于动物染色体基因组中,并能遗传给后代的一类动物模型。转基因技术可以在动物原来遗传背景的基础上,通过改变某种基因的表达水平以建立DN动物模型。

3.1 转基因OVE26小鼠 转基因OVE26小鼠是将大鼠胰岛素2增强子调控的迷你钙调素基因转入到小鼠体内,使钙调素高表达导致胰岛素缺乏而产生的

Ⅰ型DM动物模型。OVE26小鼠对于研究Ⅰ型DN是非常有价值的,它的病变特征与人类DN非常相似。蛋白尿程度随着年龄的增长逐渐加重,出现非常明显的肾小球肥大,肾质量增加。肾小球膜基质扩张,基底膜增厚,随着病程的延长,出现弥漫性、结节性的肾小球硬化。晚期出现导管扩张、肾小管细胞萎缩、蛋白管型及单核细胞浸润等小管间质性改变^[21-22]。

3.2 转基因(mRen-2)27大鼠 转基因(mRen-2)27大鼠是基因替换动物,将小鼠的mRen-2基因转入到SD大鼠中,使肾素过度表达。通过肾素-血管紧张素系统的作用,利用STZ进行诱导,使大鼠肾脏血流动力学发生改变,产生肾脏损伤,进而产生一系列的DN组织病理形态学变化,如肾小球基底膜增厚,系膜肥大,肾小管空泡变性,小动脉玻璃样变,局灶性肾小球硬化,结节性肾小球硬化,肾间质纤维化,单核细胞浸润等^[23-24]。

3.3 GIPR(dn)转基因小鼠 GIPR(dn)转基因小鼠是一种新型的早发性DN动物模型,其病理现象与人类DN非常相似。通过随机诱变和基因修饰获得,使得葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体隐性表达, β 细胞破坏,胰岛素分泌减少,形成高血糖症,引发DN,发展为终末期肾病。早期即出现肾小球肥大,系膜扩张,细胞外基质积累,足细胞肿胀和体积密度及数量下降等病变。28周龄后,出现蛋白尿和严重的肾小球病变,包括肾小球硬化和肾小管损伤。表现出先天性的胰岛生长缺陷,发生永久性新生儿糖尿病肾病。这种转基因小鼠对于单基因DN发病机制与治疗策略的研究具有非常重要的价值^[25-26]。

4 结语

随着DN基础研究的不断深入,一些较为理想的动物模型已经建立,并在DN的发病机理与防治研究中发挥了重要作用。目前应用的DN动物模型主要有诱发性、自发性及转基因型3类。诱发性的DN动物模型是利用STZ或者四氧嘧啶造成胰岛 β 细胞损伤,导致胰岛素分泌减少或终止,形成DM,随着病程的延长,发展成DN。STZ的注射用量和注射次数的不同,可复制出Ⅰ型DN或Ⅱ型DN模型。STZ诱导的动物模型成功率高、复制模型时间短、模型稳定,是目前应用最广泛的DN动物模型。但此模型的发病机理和病理生理改变和人类DN存在较大的差异,还有待进一步改进。自发性DN动物模型是动物某种基因发生了突变,并通过遗传育种保留下来,可自发地产生DN,其发病机制和病理生理变化与人类DN相似,并为DN的发病机制和药效研究提供了重要的实验研究手段。但现用于研究的自发性DN动物模型仅有

20 种左右, 来源有限, 而饲养条件要求高, 模型不稳定, 病程漫长, 价格昂贵, 所以未被广泛应用。转基因 DN 动物模型遗传背景明确, 模型症状单一, 接近人类病症, 是很好的模拟人类 DN 的动物模型。但转基因技术复杂, 操作难度大, 费用昂贵, 其应用受到一定的限制。随着科技的进步与发展, 转基因动物模型将具有非常广阔的前景。

人类 DN 是一个病因非常复杂的并发症, 其发病机制尚未完全阐明, 目前应用的 DN 动物模型仅能模拟人类的部分病理生理变化, 而不能完全模拟其发病机制和发病过程, 且与人类 DN 患者之间还存在一定的差距, 具有局限性。所以, 今后的 DN 动物模型研究应从模拟部分病症到模拟复杂的病因机制的方向着手, 探讨在病因、病程及病理生理改变等都与人类相似的 DN 动物模型。在这一方面, 自发性动物模型和转基因动物模型将有非常重要的研究价值, 可从病因病程上模拟人类 DN。同时要加强新型 DN 动物模型的研究, 不断地完善模型制备技术, 为 DN 发病机理、防治及相关药物开发提供研究手段。

参考文献:

- [1] Sandholm N, Salem RM, McKnight AJ, et al. New susceptibility loci associated with kidney disease in type 1 diabetes[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(9): e1002921.
- [2] Khairoun M, de Koning EJ, Van den Berg BM, et al. Microvascular damage in type 1 diabetic patients is reversed in the first year after simultaneous pancreas-kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(5): 1272-1281.
- [3] Brahim HM, Elaimy IA, Saad Eldien HM, et al. Blocking type I interferon signaling rescues lymphocytes from oxidative stress, exhaustion, and apoptosis in a streptozotocin-induced mouse model of type 1 diabetes[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013: 148: 725.
- [4] Godin DV, Wohaieb SA, Garnett ME, et al. Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*, 1988, 84(2): 223-231.
- [5] Johansen NJ, Tripovic D, Brock JA. Streptozotocin-induced diabetes differentially affects sympathetic innervation and control of plantar metatarsal and mesenteric arteries in the rat[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(2): H215-228.
- [6] Kota N, Panpatil VV, Kaleb R, et al. Dose-dependent effect in the inhibition of oxidative stress and anticlastogenic potential of ginger in STZ induced diabetic rats[J]. *Food Chem*, 2012, 135(4): 2954-2959.
- [7] 李志杰, 张悦. 糖尿病肾病动物模型的研究进展[J]. *生命科学*, 2011, 23(1): 90-95.
- [8] 刘玉, 蔺涛, 雷博. 比较研究 C57BL/6 和 eNOS-/- 小鼠 1 型糖尿病模型的视网膜病变[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(12): 1683-1688.
- [9] 向雪松, 王竹, 祝宇铭, 等. 链脲佐菌素注射剂量对建立 2 型糖尿病大鼠模型的影响[J]. *卫生研究*, 2010, 39(2): 138-142.
- [10] Meagher C, Tang Q, Fife BT, et al. Spontaneous development of a pancreatic exocrine disease in CD28-deficient NOD mice[J]. *J Immunol*, 2008, 180(12): 7793-7803.
- [11] Chang JH, Gurley SB. Assessment of diabetic nephropathy in the Akita mouse[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 933: 17-29.
- [12] Chang JH, Paik SY, Mao L, et al. Diabetic kidney disease in FVB/NJ Akita mice: temporal pattern of kidney injury and urinary nephrin excretion[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e33942.
- [13] Jöns A, Kubat B, Tiedge M, et al. Pathology of the pancreas and other organs in the diabetic LEW. 1A1/Ztm-iddm rat, a new model of spontaneous insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Virchows Arch*, 2004, 444(2): 183-189.
- [14] Lenzen S, Tiedge M, Elsner M, et al. The LEW. 1A1/Ztm-iddm rat: a new model of spontaneous insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2001, 44(9): 1189-1196.
- [15] Li M, Wang X, Aa J, et al. GC/TOFMS analysis of metabolites in serum and urine reveals metabolic perturbation of TCA cycle in db/db mice involved in diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(11): F1317-1324.
- [16] 张洋, 马坤岭. 糖尿病肾病动物模型研究进展[J]. *东南大学学报 (医学版)*, 2012, 31(3): 351-355.
- [17] Takahashi A, Tabuchi M, Suzuki W, et al. Insulin resistance and low sympathetic nerve activity in the Tsumura Suzuki obese diabetic mouse: a new model of spontaneous type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. *Metabolism*, 2006, 55(12): 1664-1669.
- [18] Iizuka S, Suzuki W, Tabuchi M, et al. Diabetic complications in a new animal model(TSOD mouse) of spontaneous NIDDM with obesity[J]. *Exp Anim*, 2005, 54(1): 71-83.
- [19] Riccillo FL, Bracamonte ML, Montenegro S, et al. Progressive histopathological changes and beta-cell loss in the pancreas of a new spontaneous rat model of type 2 diabetes[J]. *Tissue Cell*, 2012, 44(2): 101-110.
- [20] Picena JC, Montenegro SM, Tarrés MC, et al. Dynamic modifications in islets of Langerhans in two lines of spontaneously diabetic rats[J]. *Medicina(B Aires)*, 2007, 67(4): 331-340.
- [21] Teiken JM, Epstein PN, Carlson EC. TEM stereometric analyses of glomeruli in aging OVE26 transgenic diabetic mice[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 33(1): 8-14.
- [22] Teiken JM, Audettey JL, Laturnus DL, et al. Podocyte loss in aging OVE26 diabetic mice[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2008, 291(1): 114-121.
- [23] Vernerová Z. Morphological characteristic of renal injury in hypertensive rat strain transgenic for the mouse Ren-2 renin gene (TGR [mRen2] 27)[J]. *Cesk Fysiol*, 2007, 56(2): 79-84.
- [24] Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL, Ricardo SD, et al. Progression of tubulointerstitial injury by osteopontin-induced macrophage recruitment in advanced diabetic nephropathy of transgenic(mRen-2) 27 rats[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(6): 985-991.
- [25] Herbach N, Schairer L, Blütke A, et al. Diabetic kidney lesions of GIPRdn transgenic mice: podocyte hypertrophy and thickening of the GBM precede glomerular hypertrophy and glomerulosclerosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(4): F819-829.
- [26] Herbach N. Pathogenesis of diabetes mellitus and diabetic complications. Studies on diabetic mouse models[J]. *Pathologe*, 2012, 33(2): 318-324.

(编辑: 梁进权)

《中药新药与临床药理》杂志稿约 (2014 年)

《中药新药与临床药理》杂志是由国家食品药品监督管理局主管,广州中医药大学主办的一份中医药学术期刊,国内外公开发行,1990年创刊。标准刊号:ISSN 1003-9783, CN 44-1308/R, 现为双月刊,邮发代号:46-210。该杂志是全面报道中药新药研究与开发的学术性期刊,为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊(统计源期刊)。为了保证期刊质量,加强对刊物的科学管理,有利于进入国内权威外的检索系统和数据库,促进国内外学术交流,根据国家的有关标准和科技期刊的编排规范,本刊对来稿做出如下要求。

1 投稿要求 文稿应具有先进性、科学性、逻辑性,并有理论和实践意义。

1.1 来稿要求文字通顺,结构紧凑,重点突出,层次清晰。文稿中的英文缩写词须注明其中文全称;英文字母和符号的大小写、正斜体、上下角标及除英文以外的外文文种(如拉丁文)等均请用铅笔注明;动植物拉丁学名务必准确无误。并请另纸附中英文题名、作者和作者汉语拼音名、作者中英文单位名、中英文摘要、中英文关键词。

1.2 来稿应打印清晰;请附单位介绍信,并注明保密审查意见;务必写清楚作者姓名及地址、邮政编码、电话、传真、Email;凡属基金资助、国家攻关项目等请注明项目名称及编号,标注在首页下,并附相关复印件。请勿一稿多投或抄袭他人稿件。

1.3 来稿同时请用 Email 发送文稿的电子版,编辑部以此为准回复收稿通知及稿号。文稿和图片都请用“附件”的形式发送,图片要保证质量。

1.4 凡收到本刊收稿通知后 3 个月内未收到对稿件的处理通知,则说明该稿仍在审阅中,如作者欲投他刊,须来信来电与我刊联系。

1.5 文责自负。依照《著作权法》有关规定,编辑部可对来稿修改、删节;凡涉及原意的重大修改,将与作者商榷。

1.6 为适应我国信息化建设需要,扩大作者学术交流渠道,本刊已加入中国学术期刊(光盘版)和中国期刊网等众多网络数据库,并将在今后进一步扩大交流范围,由此涉及的作者著作权使用费以及文摘、数据库、光盘版应付作者的作品使用费等与本刊稿酬一次性付给作者。

2 文稿撰写要求 文稿应尽量减少层次,最多不超过 3 层。文题、层次标题、参考文献、致谢、作者、摘要等,一律顶格书写。

2.1 文题 题名须简明扼要,能反映文章的特定内容,不宜过长,一般不超过 20 字,不要使用副标题。避免使用化学式、公式及不太为读者所熟悉的缩写等。

2.2 摘要 中、英文摘要一般采用结构式摘要,即摘要内容要明确列出四个要素,即目的:为研究、研制、调查等的前提、目的和任务,所涉及的主题范围;方法:所用的原理、理论、模型、对象、材料、工艺、结构、手段、装备等;结果:实验或研究的结果、数据等;结论:对结果的分析、研究、比较、评价、应用,提出问题、启发、建议、预测等。

摘要的英文题名、作者、工作单位和关键词均应与中文一致,英文摘要内容可比中文摘要略详。

2.3 关键词 应标注能反映论文特征内容、通用性较强的,符合主题词表的术语,一般 3~8 个。中英文关键词相对应。

2.4 前言(引言或序言) 一般勿超过 250 字。概述本论的理论依据、研究思路、实验基础及国内外现状(可列出主要的参考文献),并明确提出本文目的。

2.5 药物、试剂、动物、植物、主要仪器 应说明来源及规格或批号。有关名词以《中国药典》(2005 年版)、全国自然科学名词审定委员会审定公布的《药学术语》、《化学名词》、《医学名词》等为准。

2.6 方法 凡文献已有记述的方法,一般可引用文献。对新的或有实质性改进的方法要写明改进处。如是自己创新的方法,则宜详述,以便他人重复。

2.7 计量单位及符号 计量单位一律采用以国际单位制为基础的“中华人民共和国法定计量单位”(简称“法定单位”)。请参阅《量和单位》(北京:中国标准出版社)。量名称、量符号应规范使用、书写。

2.8 数字 一律用阿拉伯数字。星期几一律用汉字,如星期六;夏历和中国清代前历史纪年用汉字,如正月初一、丙寅年十月一日等;不定量词一律用汉字,如任何一个病人、3d 为一个疗程等。数字的增加

可用倍数表示;数字的减少只能用分数或%表示,如增加 1 倍,减少四分之一或减少 25%。年份应写出全数不得省略,例如:“1998 年”不写成“98 年”。1990~1997 年不能写作 1990 年~97 年。避免使用因时间推移而易被误解的词,例如:“今年”、“上月”等,而应写明具体日期。

2.9 有效数字 测量数据不能超过其测量仪器的精密度的。例如:8 347 意指 8 000 分之 1 的精密度的。任何一个数字,只允许最后一位有误差,前面的位数不应有误差。在一组中的 $\pm s$ 应考虑到个体的变异,一般以 s 的三分之一来定位数,例如:(4514.5 $\pm$ 329.8)g, s 的 1/3 超过 100g,平均数波动在百位数,故应写(4.5 $\pm$ 0.3)kg,过多的位数并无意义。又如(7.61 $\pm$ 0.25)mm,它的 $s/3=0.08$ mm,达小数点后第二位,故平均数也应写到小数点后第二位,写成(7.61 $\pm$ 0.25)mm。有效位数以后的数字修约数小于 5 则舍,大于 5 则进,如恰等于 5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)则舍。修约时只可 1 次完成。例如:35.48,若不要小数点,则应成 35,而不应该 35.48 $\rightarrow$ 35.5 $\rightarrow$ 36。百分数的有效位数根据分母数来定:1~10,一般不用百分数表示;11~100,百分数到个位;101~1 000,百分数到小数点后 1 位;余类推。

2.10 表和图 凡用文字已能说明的问题,尽量不用表和图。如用表和图,则文中不需重复其数据,不要同时用表和图重复同一数据。图表中量和单位应是量的符号在前,单位符号在后,其间加一斜线方式表示,如 t/min 即表示以分钟为法定单位的时间。图表要有序号,只有 1 个时,仍用“表 1”或“图 1”表示。表格用三线表,两端开口,不用纵线;栏头左上角不用斜线;除栏头外,表身中不用或少用横线;上、下行的数字最好对齐;表内计量单位的名称要使用单位符号。

2.11 讨论 应讨论本实验的新发现及得出的结论和观点。应该交代本实验的不足之处,尤其是某些实验条件难以或未能控制之处。对不作为本实验的内容不必写出。不要重复在结果一项中已叙述过的内容。讨论中应联系实验的目的与结论,应联系实验结果与其他结果。避免推理太远,避免不成熟的论断,避免因资料不足得出的结论,避免将本应纳入引言(前言)的内容放在讨论中。

2.12 参考文献 参考文献必须以作者亲自阅读过的近年主要公开文献为限。论著勿超过 10 篇,综述适当放宽,但应精选。勿引内部资料和教科书。“未发表的观察资料”和“个人通讯”不能列为参考文献。书面通讯和内部资料可用圆括号插入正文。已被采用而尚未刊出的稿件,可列入参考文献,但在刊后加圆括号注明“在印刷中”。尚未被采用的稿件,可在文中用圆括号注明“待发表资料”,但不能列入参考文献。“在印刷中”和“待发表资料”等,作者在投稿时应附复印件以供审稿时核查。正文中引用中文作者姓名时,应写全名,勿写××氏。参考文献序号加 [],其格式与标点符号应符合国家《文后参考文献著录规则》(GB/T7714-2005)标准的规定。

参考文献的作者 3 人以下,请列全;3 人以上作者,只列出前 3 名,其后加等(中文)或 et al(西文)。中、外作者均是姓前名后(同中文习惯);外文作者的名用缩写,不加缩写点。

本刊文献请以下列格式为准:

[期刊] 作者.题名[J].刊名,年,卷(期):起页-迄页。

[1] 赵保胜,刘启德.冰片促血脑屏障开放与病理性开放的比较[J].中药新药与临床药理,2002,13(5):287-290.

[2] Mahley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin 4 deletion in mice reduces brain edema after acute water in intoxication and ischemic stroke[J]. Nat Med, 2000, 6(2): 159-161.

[书籍] 作者,书名[M].卷.版次.出版地:出版社(商),年:起页-迄页。

[1] 徐叔云,卞如濂,陈修,等.药理实验方法学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,1994:167-168.

通讯地址:广州市机场路 12 号《中药新药与临床药理》编辑部;邮编:510405。

电话:020-36585483, 36585613, 36585525,
020-36585526; 传真:020-36590367。

Email: tg@zyxy99.com。