

不同潮气量通气启动新生鼠肺纤维化的特点

黄进洁 吴本清 丁璐 陈丽

(暨南大学第二临床医学院/深圳市人民医院新生儿科, 广东 深圳 518020)

〔摘 要〕 目的 探讨不同潮气量机械通气后新生大鼠肺胶原合成的变化及其机制。方法 24 只新生 Sprague-Dawley 大鼠随机分为对照组、常规通气组(潮气量 10 mL/kg)及过度通气组(潮气量 25 mL/kg),每组 8 只。机械通气 5 h 后处死,取肺组织,左肺行肺组织病理损伤评分,以免疫组织化学方法观察结缔组织生长因子(CTGF)表达。PCR 法检测右肺组织Ⅲ型前胶原蛋白 mRNA(PcolⅢ mRNA)、半胱氨酰白三烯 mRNA(CysLT1 mRNA)及 CTGF mRNA 水平。结果 肺损伤程度和纤维化程度随着潮气量增加而增加($P<0.05$)。与对照组比较,过度通气组肺组织 CTGF mRNA 水平显著性增高($P<0.05$)。肺组织 PcolⅢ mRNA 和 CysLT1 mRNA 水平随潮气量增加而增加,各组间差异有统计学意义($P<0.05$)。肺组织中 PcolⅢ mRNA 表达与肺组织病理损伤程度呈正相关关系($r=0.78, P<0.01$);CTGF、CysLT 均和 PcolⅢ 呈正相关关系($r=0.59, 0.86, P<0.01$)。结论 不同潮气量机械通气导致不同程度肺损伤,并启动肺纤维化。肺纤维化程度与肺损伤程度一致。肺纤维化的启动与 CysLT 作用和 CTGF 激活有关。 [中国当代儿科杂志,2010,12(10):799-803]

〔关 键 词〕 机械通气;肺纤维化;Ⅲ型前胶原蛋白;半胱氨酰白三烯;结缔组织生长因子;新生大鼠
〔中图分类号〕 R-33 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1008-8830(2010)10-0799-05

Lung fibrosis induced by mechanical ventilation with different tidal volume in neonatal rats

HUANG Jin-Jie, WU Ben-Qing, DING Lu, CHEN Li. Department of Neonatology, Shenzhen People's Hospital, Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen, Guangdong 518020, China (Wu B-Q, Email:wubenqing783@126.com)

Abstract: Objective To study the changes of collagen synthesis following mechanical ventilation with different tidal volume and the possible mechanism. **Methods** Twenty-four neonatal Sprague-Dawley rats were randomized to hyperventilation (tidal volume 25 mL/kg), conventional ventilation (tidal volume 10 mL/kg) and no mechanical ventilation (control group) ($n=8$ each group). They were sacrificed 5 hrs after ventilation. Left lung samples were used for histopathologic examinations and the detection of connective tissue growth factor (CTGF) expression by immunohistochemistry. Right lung samples were used for the detection of expression of procollagenⅢ mRNA(PcolⅢ mRNA), cysteinyl leukotriene mRNA(CysLT1 mRNA)and CTGF mRNA by PCR. **Results** The severity of lung injury and fibrosis increased significantly with the increasing tidal volume compared with the control group. Lung CTGF mRNA expression in the hyperventilation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Lung PcolⅢ mRNA and CysLT1 mRNA levels increased with the increasing tidal volume when compared with the control group. The differences in PcolⅢ mRNA and CysLT1 mRNA levels between groups were significant ($P<0.05$). There was a positive correlation between lung PcolⅢ mRNA expression and the severity of lung injury ($r=0.78, P<0.01$). CTGF and CysLT levels were positively correlated with PcolⅢ expression ($r=0.59, 0.86, P<0.01$). **Conclusions** Mechanical ventilation using different tidal volume leads to different severities of lung injury, followed by the occurrence of lung fibrosis. The degree of lung fibrosis is consistent with the severity of lung injury. CysLT and CTGF may be involved in the development of lung fibrosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (10):799-803]

Key words: Mechanical ventilation; Lung fibrosis; ProcollagenⅢ; Cysteinyl leukotriene; Connective tissue growth factor; Neonatal rats

呼吸机是治疗危重症新生儿的重要手段,但同时也带来严重的副作用——呼吸机相关性肺损伤 (ventilator-associated lung injury, VALI),甚至导致支气管肺发育不良等后遗症,影响预后^[1]。目前 VALI

〔收稿日期〕2010-01-17;〔修回日期〕2010-03-12
〔作者简介〕黄进洁,女,本科,主治医师。
〔通信作者〕吴本清,教授。

的机制逐渐被学者所认识,继气压伤之后,学者发现使肺泡过度扩张的容量伤在 VALI 的形成中更为重要。随着研究的深入,致炎因子的损伤,肺泡上皮细胞的过度凋亡在 VALI 中的作用也被揭示^[2-3]。近年发现机械通气早期即可激发肺的纤维化,并且影响预后^[4]。由于肺纤维化发病机制的多样性^[5],VALI 早期肺纤维化激活的机制仍不十分明确。目前国内外关于 VALI 的研究大多以成年动物建立模型^[6-7],而新生动物 VALI 致肺纤维表现的研究较少。本研究以新生大鼠为研究对象,观察不同潮气量机械通气对新生大鼠肺组织纤维化指标Ⅲ型前胶原蛋白 mRNA(PcolⅢ mRNA)的影响和结缔组织生长因子(CTGF)、半胱氨酰白三烯(CysLT1)的变化,并探讨其相关性,以了解新生个体 VALI 早期激发纤维化的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

SPF 级 Sprague-Dawley(SD)新生大鼠 24 只,由广东省实验动物中心购得,日龄 7~14 d,体重 24 ± 6 (15~34) g。按随机数字表法分为对照组、常规通气组及过度通气组,每组 8 只。各组日龄、体重差异无统计学意义。呼吸机使用小动物专用呼吸机(SAR830, CWE. INC. 美国)。一抗 Rabbit polyclonal to CTGF (1:50)购自 Abcam 公司。

1.2 方法

1.2.1 各组处理 参考文献报道^[8]采取不同的潮气量进行分组,对照组:不通气;常规通气组:10 mL/kg 的潮气量;过度通气组:25 mL/kg 的潮气量,通气时间均为 5 h。新生大鼠予以 10% 水合氯醛腹腔内注射($3\text{ }\mu\text{g/g}$)进行麻醉后仰卧于 38℃ 恒温毯上,胶布固定四肢,常规消毒后行气管切开,以 20 G 留置针作为气管套管插入气管至适合深度接呼吸机,并按实验分组进行机械通气。对照组新生大鼠麻醉后立即处死并取肺组织。常规通气组、过度通气组通气后处死,取肺组织,称量肺组织重量,分离左肺置中性甲醛中固定,右肺置 -80℃ 冰箱保存。

1.2.2 主要观察指标 ①肺组织病理损伤评分:分离左肺组织置 40% 中性甲醛中固定后,石蜡包埋,切片行苏木精-伊红染色,在 200 倍光镜下选取 5 个不重叠的视野,根据肺间隔充血、出血、炎症细胞浸润及肺泡壁厚度评价肺损伤程度。每项评 0~4 分,正常:0 分;轻度:病变范围<25% 肺组织,1 分;

中度:病变范围 25%~50% 肺组织,2 分;重度:病变范围 50%~75% 肺组织,3 分;极严重:病变范围>75% 肺组织,4 分^[9]。分别由两位病理医师独立观察,取其平均值作为最终结果。②免疫组织化学病理检查 CTGF 蛋白的表达:应用 SP 法,石蜡切片逐级脱蜡至水后,过氧化氢酶阻断剂清除内源性过氧化酶血清封闭,加一抗(CTGF 一抗:兔抗鼠多克隆抗体 1:50),4℃ 过夜,磷酸盐缓冲液冲洗,加羊抗兔二抗 37℃ 孵育 30 min,磷酸盐缓冲液冲洗,显色、复染脱水、封固观察。200 倍光镜下观察结果。③荧光定量聚合酶链反应检测肺组织中 CTGF mRNA、PcolⅢ mRNA、CysLT1 mRNA 的表达:Trizol 提取肺组织 RNA。以标准曲线定量法,阳性定量标准品梯度,阴性质控标准品采用灭菌双蒸水。检测使用 ABI 7500 全自动荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)。反应体系 50 μL :5 $\times$ SYBRGreen I PCR buffer 10 μL ,上、下游引物(10 pmol/ μL)各 1 μL ,dNTPs(10 mM)1 μL ,Taq 酶(3 U/ μL)1 μL ,cDNA 5 μL ,ddH₂O 3 1 μL 。反应条件:93℃ 3 min,然后 93℃ 30 s,55℃ 45 s,72℃ 45 s,共 40 个循环。引物序列如下:CTGF (103 bp):上游引物:5'-ACCTTCTGCAGGCTG-GAGAA-3',下游引物:5'-GCCTCCGGATGCACTTTT-T-3';PcolⅢ (111 bp):上游引物:5'-ATGGAGAGT-CAGGAAGACCCG-3',下游引物:5'-CTCTGTGTC-CTTTCATACCCGG-3';CysLT1 (104 bp):上游引物:5'-GGCAAGTGTTCTTTTGTTGAC-3',下游引物:5'-CGGAAAAAGCTCATG GCTGT-3';GAPDH (134 bp):上游引物:5'-TGGTCTACATGTTCCAG-TATGACT-3',下游引物:5'-CCATTTGATGT-TAGCGGGATCTC-3'。

1.2.3 统计学分析 所有数据采用 SPSS 13.0 进行分析,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 AVONA 方差分析,相关性采用 Person 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析

实验选用新生 SD 大鼠 24 只,无脱失,全部进入结果分析。

2.2 肺组织病理损伤评分

过度通气组肺损伤最严重,可见水肿、肺泡扩张以及肺出血表现。过度通气组、常规通气组、对照组肺损伤病理评分分别为 9.6 ± 1.4 、 6.5 ± 1.9 、0。各组间差异有统计学意义, $P<0.05$ 。

2.3 免疫组织化学结果

对照组 CTGF 表达较少,主要表达于支气管上皮细胞和肺泡壁。常规通气组和过度通气组阳性表

达均有不同程度增加,以过度通气组最多,而且肺间隔中阳性表达增加明显。见图 1。



图 1 各组肺组织 CTGF 的表达(×200) A:正常肺组织,CTGF 少量阳性表达,呈棕褐色,主要表达于支气管上皮

细胞和肺泡壁; B:常规通气组肺组织,肺间隔增厚,肺泡腔变小,CTGF 表达增加,支气管上皮细胞、肺泡壁、肺间隔中阳性表达增加; C:过度通气组,肺间隔增厚明显,肺泡腔明显变小、消失,支气管上皮细胞、肺泡壁、肺间隔中阳性表达增加明显。

2.4 肺组织 PcolⅢ mRNA 的表达

与对照组比较,通气组肺组织中 Pcol Ⅲ mRNA 随着通气潮气量的增大而增加,差异有统计学意义 ($P<0.05$);过度通气组较常规通气组明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.5 肺组织 CysLT1 mRNA 的表达

与对照组比较,通气组肺组织中 CysLT1mRNA 随着通气潮气量的增大而增加,差异有统计学意义 ($P<0.05$);过度通气组较常规通气组明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.6 肺组织 CTGF mRNA 的表达

与对照组比较,通气组随着通气潮气量的增大肺组织 CTGF mRNA 呈上升趋势,过度通气组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

3 讨论

本研究参考国内外 VALI 的相关研究^[8,10-11],采用大潮气量机械通气,以常规潮气量通气和无通气肺进行对比,显示潮气量的增加导致肺损伤的逐渐加重,过度通气组出现水肿、肺泡扩张以及肺出血的明显肺损伤表现,与国内外相关研究一致^[8,10-12],成功建立 VALI 模型。

胶原合成增加是肺纤维化的主要特征,前胶原肽由前胶原裂解产生,是反映胶原合成的敏感指标。Garcia 等^[13]以高流量机械通气,造成成年大鼠肺容量伤,显示肺组织中 Pcol Ⅲ 升高。Santana 等^[14]对大鼠 VALI 模型研究也显示过度通气导致肺组织中 Pcol Ⅲ mRNA 增加。Li 等^[15]的研究显示,大潮气量通气使小鼠出现肺损伤表现伴 Pcol Ⅲ 的增加。高氧性肺损伤和 VALI 同为新生儿支气管肺发育不良的致病因素,研究显示新生大鼠高氧性肺损伤肺组织中可出现前胶原蛋白的增加^[16-17],而新生个体 VALI 中前胶原蛋白变化,报道较少。本研究结果显示随着潮气量的增大,肺组织中 Pcol Ⅲ mRNA 出现不同程度的增高并与肺损伤程度一致。本结果显示与成年动物 VALI 和高氧肺损伤一致,肺泡过度扩张可导致新生大鼠肺组织 Pcol Ⅲ 的增加,出现纤维化表现。同时较小的常规潮气量通气虽未出现水肿、肺泡扩张以及肺出血等肉眼所见损伤,但其肺组织中的 Pcol Ⅲ mRNA 也较正常增高,考虑与细胞水平的生物伤有关。

表 1 肺组织中 PcolⅢ mRNA、CTGF mRNA 及 Cys-LT1 mRNA 表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	Pcol Ⅲ mRNA/ GAPDH	CTGF mRNA/ GAPDH	CysLT1 mRNA/ GAPDH
对照组	8	2.2 ± 1.2	0.005 ± 0.00	0.04 ± 0.01
常规通气组	8	8.4 ± 3.3 ^a	0.014 ± 0.01	0.23 ± 0.09 ^a
过度通气组	8	41.2 ± 18.8 ^{a,b}	0.018 ± 0.01 ^a	2.14 ± 1.45 ^{a,b}
F 值		28.904	3.824	15.160
P 值		0.000	0.038	0.000

a:与对照组比较, $P<0.05$; b:与常规通气组比较, $P<0.05$

2.7 相关性分析

肺组织中 Pcol Ⅲ mRNA 表达与肺组织病理损伤程度呈正相关 ($r = 0.78, P < 0.01$); Pcol Ⅲ 与 CysLT1、CTGF也呈正相关($r = 0.86, 0.59, P < 0.01$)。

CTGF 是近年新发现的重要的促纤维化细胞因子,参与许多重要的生物学功能和病理性纤维化进程,参与肺发育过程^[18]。Wu 等^[8]研究显示 7~14 d 的新生大鼠进行大潮气量通气 6 h 后在细支气管上皮细胞、肺泡壁和肺间隔中 CTGF 的表达增加,大潮气量过度通气使肺组织中 CTGF mRNA 明显增高。本研究也显示新生大鼠随潮气量的增大,通气后肺组织中 CTGF mRNA 出现不同程度的增高,过度通气组最高,并且 CTGF mRNA 和 Pcol III mRNA 呈正相关,提示胶原增生与 CTGF 的激活有关。另外,免疫组化结果显示过度通气组支气管上皮细胞、肺泡壁和肺间隔 CTGF 阳性表达递增,尤其以肺间隔明显,提示随着肺纤维化的加重,肺间隔纤维化可能是影响肺呼吸功能的重要因素。本研究与 Wu 等^[8]的研究一致,与 Wallace 等^[19]的结果有所不同。Wallace 等的研究中,早产羊使用 10 mL/kg 和 5 mL/kg 潮气量通气后肺组织中 CTGF mRNA 显著升高,考虑其原因可能是该研究使用人用呼吸机进行机械通气,研究对象为早产动物,故可能造成较本研究更严重的肺损伤,原因仍有待进一步研究。与两者^[8,19]不同的是,本研究增加了前胶原蛋白的指标,并探讨了它们的相关性,更直接地阐明了 CTGF 与肺纤维化的关系。

肺纤维化是多种机制共同作用的结果,CTGF 信号传导通路的激活并不能完全解释肺纤维化的形成^[5]。动物实验显示白三烯的抑制可降低急性肺损伤的模型中 TGF- β 1 的表达^[20]。临床研究显示极低出生体重儿生后第 1 天的尿液白三烯 E4 水平可反应肺损伤状态^[21]。CysLTs 作为白三烯家族成员,具有广泛的促炎作用,目前 CysLTs 在哮喘的发病机制中研究较深入,主要与炎症反应、气道痉挛和气道的重塑有关。近年发现 CysLTs,尤其 CysLTs1 受体激活与肺纤维化有关^[22-23]。有研究显示 CysLTs 可增强纤维结合素趋化和平滑肌细胞趋化迁移作用促进肺纤维化^[24]。而 CysLTs1 受体的拮抗可增加间充质干细胞的分化,可能减轻肺损伤程度^[25]。动物实验显示 CysLTs1 受体拮抗剂的应用对急性肺损伤起保护作用^[26]。然而 CysLTs 与呼吸机相关性肺损伤的炎症损伤以及纤维增生的关系和机制仍不明确。本研究显示随着潮气量的增大,肺组织中 CysLT1 mRNA 逐渐增高,并与 Pcol III mRNA 表达一致,较 CTGF mRNA 具有更高的相关性,提示 CysLTs 可能参与机械通气早期胶原增生的过程,促进纤维化的发生,其作用可能更早于 CTGF 的启动。

综上所述,机械应力的作用导致 VALI 产生,早

期即可出现胶原增生的肺纤维表现。CTGF 信号传导通路的激活和 CysLTs 作用参与 VALI 肺纤维化的形成,尤其 CysLTs 的作用可能更早于 CTGF 的启动,CysLTs 拮抗剂可能是 VALI 干预和治疗的新方法。本研究因是有创通气建立模型,无法进一步监测通气后的指标变化。

参 考 文 献

- [1] Thomas W, Speer CP. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia--what is the evidence? [J]. Neonatology, 2008, 94(3): 150-159.
- [2] Lionetti V, Recchia FA, Ranieri VM. Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms[J]. Curr Opin Crit Care, 2005, 11(1): 82-86.
- [3] Belperio JA, Keane MP, Lynch JP, Strieter RM. The role of cytokines during the pathogenesis of ventilator-associated and ventilator-induced lung injury [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2006, 27(4): 350-364.
- [4] Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia [J]. Respir Care, 2009, 54(9): 1252-1262.
- [5] Strieter RM, Mehrad B. New mechanisms of pulmonary fibrosis [J]. Chest, 2009, 136(5): 1364-1370.
- [6] Nin N, Lorente JA, de Paula M, El Assar M, Vallejo S, Peñuelas O, et al. Rats surviving injurious mechanical ventilation show reversible pulmonary, vascular and inflammatory changes[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(5): 948-956.
- [7] Dolinay T, Wu W, Kaminski N, Ifedigbo E, Kaynar AM, Szilasi M, et al. Mitogen-activated protein kinases regulate susceptibility to ventilator-induced lung injury [J]. PLoS One, 2008, 3(2): e1601.
- [8] Wu S, Capasso L, Lessa A, Peng J, Kasisomayajula K, Rodriguez M, et al. High tidal volume ventilation activates smad 2 and upregulates expression of connective tissue growth factor in newborn rat lung[J]. Pediatr Res, 2008, 63(3): 245-250.
- [9] Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, Londhe V, Xue YY, Li K, et al. Critical role for CXCR2 and CXCR2 ligands during the pathogenesis of ventilator-induced lung injury[J]. J Clin Invest, 2002, 110(11): 1703-1716.
- [10] Schreiber T, Niemann C, Schmidt B, Karzai W. A novel model of selective lung ventilation to investigate the long-term effects of ventilation-induced lung injury[J]. Shock, 2006, 26(1): 50-54.
- [11] Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G. Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice [J]. Crit Care, 2009, 13(1): R1.
- [12] 花少栋,杜江,刘秀香,唐雯,杨丽华,封志纯. 新生兔机械通气并氧吸入肺损伤的实验研究[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(2): 133-157.
- [13] Garcia CS, Abreu SC, Soares RM. Pulmonary morphofunctional effects of mechanical ventilation with high inspiratory air flow[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 232-239.
- [14] Santana MC, Garcia CS, Xisto DG, Nagato LK, Lassance RM, Prota LF, et al. Prone position prevents regional alveolar hyperinflation and mechanical stress and strain in mild experimental acute lung injury[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2009, 167(2): 181-188.
- [15] Li LF, Liao SK, Huang CC, Hung MJ, Quinn DA. Serine/threonine kinase-protein kinase B and extracellular signal-regulated ki-

nase regulate ventilator-induced pulmonary fibrosis after bleomycin-induced acute lung injury: a prospective, controlled animal experiment[J]. Crit Care, 2008, 12(4):R103.

[16] Mascaretti RS, Mataloun MM, Dolhnikoff M, Rebello CM. Lung morphometry, collagen and elastin content; changes after hyperoxic exposure in preterm rabbits[J]. Clinics (Sao Paulo), 2009, 64(11):1099-1104.

[17] 富建华,薛辛东. 高氧诱导早产鼠肺纤维化中结缔组织生长因子的表达及其意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(5):449-452.

[18] Baguma-Nibasheka M, Kablar B. Pulmonary hypoplasia in the connective tissue growth factor (Ctgf) null mouse[J]. Dev Dyn, 2008, 237(2): 485-493.

[19] Wallace MJ, Probyn ME, Zahra VA. Early biomarkers and potential mediators of ventilation-induced lung injury in very preterm lambs[J]. Respir Res, 2009, 10(1):19.

[20] 樊麦英,肖奇明. 白三烯制剂对大鼠急性肺损伤的干预作用[J]. 基础研究, 2007, 4(19):127-128.

[21] Sheikh S, Null D, Gentile D, Bimle C, Skoner D, McCoy K, et al. Urinary leukotriene E(4) excretion during the first month of life and subsequent bronchopulmonary dysplasia in premature infants[J]. Chest, 2001, 119(6): 1749-1754.

[22] Beller TC, Friend DS, Maekawa A, Lam BK, Austen KF, Kanaoka Y. Cysteinyl leukotriene 1 receptor controls the severity of chronic pulmonary inflammation and fibrosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(9):3047-3052.

[23] Kanaoka Y, Boyce JA. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses[J]. J Immunol, 2004, 173(3): 1503-1510.

[24] Kato J, Kohyama T, Okazaki H, Desaki M, Nagase T, Rennard SI, et al. Leukotriene D4 potentiates fibronectin-induced migration of human lung fibroblasts[J]. Clin Immunol, 2005, 117(2): 177-181.

[25] Akino K, Mineda T, Mori N, Hirano A, Imaizumi T, Akita S. Attenuation of cysteinyl leukotrienes induces human mesenchymal stem cell differentiation[J]. Wound Repair Regen, 2006, 14(3): 343-349.

[26] Yüksel H, Ozbilgin K, Coskun S, Tuglu I. Protective effect of leukotriene receptor antagonist montelukast on smoking-induced lung injury in Wistar rats[J]. Acta Med Okayama, 2003, 57(1):13-19.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

欢迎订阅 2011 年《医药导报》杂志

《医药导报》杂志系国家一级学会—中国药理学会等联合主办的医药专业期刊,经国家新闻出版总署批准面向国内外公开发行。是国家科技部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),被美国《化学文摘》(CA)、《国际药文学文摘》(IPA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)和波兰《哥白尼索引》(IC)收录,还被万方数据库、中国学术期刊网络出版总库等国内多家大型检索数据库收录。设有“特约稿”“药物研究”“药物与临床”“药理学进展”“用药指南”“药品质量控制”“新药介绍”“药物制剂”“药物不良反应”“药事管理”“作者·编者·读者”等栏目,每期组编某类药物或某类疾病的药物治疗专栏。读者对象是临床医师、药师、医药院校师生和医药研究所、药品检验所的科技工作者及药品监督管理、医药工商企业经营者。

《医药导报》杂志为月刊,每月1日出版,每期15.00元,全年180.00元(含邮资),欢迎广大读者积极到当地邮局订阅,如错过邮局订阅时间,可随时向该刊编辑部邮订。地址:武汉市解放大道1095号同济医院《医药导报》编辑部,邮政编码:430030, E-mail: yydbzz@163.com。电话及传真:(027)83643083,83666619,83663559。国内总发行:湖北省邮政公司。邮发代号38-173。全国各地邮局均可订阅。国内统一刊号:CN42-1293/R,国际标准出版物号:ISSN1004-0781。广告许可证:武工商0620号。欢迎广大作者、读者踊跃投稿。

《医药导报》编辑部
2010年7月16日