

阳明病肠热腑实证大鼠模型的建立与机制

樊新荣, 王荣田, 朱文锋, 伍参荣, 黄贵华, 王雨青, 张波涛

■背景资料

《伤寒论》是中医学的经典论著, 其对临床辨证用药的指导作用是毋庸置疑的, 但其辨证缺乏客观性, 疗效缺乏客观评价指标, 因此, 在进行文献整理与临床验证等研究的同时, 吸收现代科学知识的方法, 加强实验研究是十分必要的。基于脾胃病的多发性与《伤寒论》的相关论述并结合临床实际, 在中医病因理论的指导下复制了阳明病肠热腑实证大鼠模型, 并进一步并从模型大鼠的外观变化, 体温, 小肠吸收功能, 能量代谢相关酶以及组织形态学改变多方面探讨该模型的机制。探索研究中医经典的方法, 为中医辨证提供辅助客观指标。

樊新荣, 王荣田, 朱文锋, 湖南中医药大学中医诊断研究所 湖南省长沙市 410007
伍参荣, 湖南中医药大学病原免疫学教研室 湖南省长沙市 410007
黄贵华, 王雨青, 湖南中医药大学第一附属医院中医内科 湖南省长沙市 410007
张波涛, 湖南中医药大学第一附属医院眼科 湖南省长沙市 410007
樊新荣, 湖南中医药大学2005级博士生, 主要从事证的规范化与中医各家学说研究。
国家重点基础研究发展计划(973计划), No. 2003CB517101
通讯作者: 樊新荣, 410007, 湖南省长沙市韶山中路113号, 湖南中医药大学中2005级博士研究生。fxr1973@126.com
电话: 0731-5505343
收稿日期: 2007-04-09 修回日期: 2007-05-11

Establishment and mechanism of a rat model with changre fushi syndrome in yangming disease

Xin-Rong Fan, Rong-Tian Wang, Wen-Feng Zhu, Can-Rong Wu, Gui-Hua Huang, Yu-Qing Wang, Bo-Tao Zhang

Xin-Rong Fan, Rong-Tian Wang, Wen-Feng Zhu, Traditional Chinese Medicine Diagnostic Research Institute, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China
Can-Rong Wu, Etiological Agent and Aetiology Teaching Section of Hu'nan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China
Gui-Hua Huang, Yu-Qing Wang, Internal Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Hu'nan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China
Bo-Tao Zhang, Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Hu'nan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China
Supported by: the Major State Basic Research Development Program of China (973 Program), No. 2003CB517101
Correspondence to: Xin-Rong Fan, 410007, Doctor Student at Grade 2005 in Hu'nan University of Traditional Chinese Medicine, 113 Shaoshan Central Road, Changsha 410007, Hu'nan Province, China. fxr1973@126.com
Received: 2007-04-09 Revised: 2007-05-11

Abstract

AIM: To investigate the indices of syndrome differentiation for changre fushi syndrome in yangming disease.

METHODS: The rat model with changre fushi syndrome in yangming disease was established

by perfusing chinese herb of the hot for 12 days and then with the rat dung in the 13th and 14th day. Manifestations of the disease including temperature and motor activity were observed in the rats, the small intestine absorption of D-xylose and activity of Na⁺-K⁺-ATPase were measured by phloroglucin method with rat's blood, and the morphological changes in the stomach, small intestine, liver, pancreas, colon and spleen were observed.

RESULTS: The temperature and small intestine absorption in model group were higher than that in normal group. The Na⁺-K⁺-ATPase activity in model group was also raised (2.8777 ± 0.4489 vs 2.4683 ± 0.4780 , $P < 0.01$), and the structure of the tunica mucosa ventriculi was normal. The number of principal cells was reduced and the parietal cells were understained. The number of cells absorbed by the small intestine was increased and focal inflammation was observed. The liver showed vacuolar degeneration and swelling. And the colonic epithelial cells were strongly stained and in disorder, the number of goblet cells increased. Pancreas cells and the spleen corpuscles were in normal condition.

CONCLUSION: Changes in temperature, absorption of D-xylose, activity of Na⁺-K⁺-ATPase and morphological changes in the stomach, small intestine, liver, spleen and colon can be used as indices to diagnose changre fushi syndrome due to intestinal heat in yangming disease.

Key Words: Yangming disease; Changre fushi syndrome; Rat; Mechanism

Fan XR, Wang RT, Zhu WF, Wu CR, Huang GH, Wang YQ, Zhang BT. Establishment and mechanism of a rat model with changre fushi syndrome in yangming disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(21): 2290-2294

摘要

目的: 探求大鼠阳明病肠热腑实证客观性辨证指标。

方法: 大鼠先灌服热性中药连续12 d, 于13, 14 d自身粪便灌胃, 15 d ip细菌内毒素, 造阳明病肠热腑实证。观察模型大鼠的活动和体温, 取大鼠血用间苯三酚法测大鼠小肠对D-木糖的吸收功能, 能量代谢相关酶 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性并观察胃、小肠、肝、胰腺、结肠、脾组织形态学变化。

结果: 模型组大鼠好动, 体温升高, 大便干结, 小肠吸收功能增强, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的活性升高 (2.8777 ± 0.4489 vs 2.4683 ± 0.4780 , $P < 0.01$), 可见胃黏膜结构基本正常、主细胞数目减少、壁细胞淡染、轻度水肿及空泡样变和小肠吸收细胞数目较多, 可见局灶性炎性浸润, 肝细胞空泡样改变和肝细胞浊肿, 胰腺细胞结构基本正常; 结肠上皮深染、杯状细胞数目增多, 细胞排列紊乱, 脾小体体积正常、数目增多。

结论: 体温, D-木糖的吸收率, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的活性以及胃、小肠、肝、脾、结肠的部分组织形态学改变可作为此证的客观诊断指标。

关键词: 阳明病; 肠热腑实证; 大鼠; 机制

樊新荣, 王荣田, 朱文锋, 伍参荣, 黄贵华, 王雨青, 张波涛. 阳明病肠热腑实证大鼠模型的建立与机制. 世界华人消化杂志 2007;15(21):2290-2294

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2290.asp>

0 引言

《伤寒论》辨阳明病脉证并治, 实质是辨阳明证范畴内的肠热腑实证等若干由具体病位与病性之证素所构成的证。在科学飞速发展的今天, 在进行文献整理与临床验证等研究的同时, 吸收现代科学知识的方法, 加强实验研究是十分必要的。基于脾胃病的多发性与《伤寒论》的相关论述并结合临床实际, 本实验复制了阳明病肠热腑实证大鼠模型, 并从大鼠的外观变化、体温、小肠吸收功能、能量代谢相关酶以及胃、肝、脾、胰腺、小肠、结肠组织形态学改变方面探讨该模型的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 Wistar成年大鼠24只, 体质量200-220 g, 雌雄各半, 购于湖南省长沙市开福区东创实验动物科技服务部(scxk(湘)2006-0001)。附子、肉桂、干姜由湖南中医药大学附属第一医院中药房提供, 肉桂: 干姜以1:1:1比例作成水煎剂,

4℃保存; D-木糖由天津市光复精细化工研究所提供; D-木糖试剂盒, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶试剂盒, 考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒, 均由南京建成生物工程研究所提供; 大肠杆菌内毒素由湖南中医药大学病原免疫学教研室提供, DU-640型核酸/蛋白分析仪(美国·贝克曼库尔特), 80-2型离心沉淀机(上海手术器械厂), SYC型超恒温水槽(巩义市英峪予华仪器厂), DY89-I型电动玻璃匀浆机(宁波新芝科器研究所)。

1.2 方法 参考文献^[1]根据每只大鼠的公斤体重计算其给药量。将动物随机分为2组, 阳明病肠热腑实证模型组(简称模型组)、空白对照组, 每组12只。造模方法参考梁念海 *et al*^[2]胃热证造模方法, 每天用附子、肉桂、干姜水煎剂, 按20 g/kg, ig, 用药12 d后; 禁食(不禁水)12 h, 给100 g/L大鼠自身粪便混悬液2 mL灌胃, 每天2次, 连续2 d; 3 d用 10^{11} 个/mL大肠杆菌灭活菌液, 0.1 mL, ip, 空白组灌等剂量的自来水。注射5 h后, 观察并记录造模中大鼠的毛发色泽、行为状态、饮食、大便等外观方面的变化。体温采用肛温测量法, 将体温表插入大鼠肛门(探头插入0.5 cm), 待读数稳定后, 读取数值。(1)血浆D-木糖测定(间苯三酚法)各组大鼠先灌服50 g/L D-木糖溶液0.3 g/kg, 1 h后眼球取血, 制备血浆, 严格按试剂盒说明操作。(2)肝脏三磷酸腺苷($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$)活性测定, 断头处死大鼠, 打开腹腔, 在冰台迅速取出肝脏, 称取0.5 g, 加9倍量的生理盐水, 在匀浆器中研磨成100 g/L的肝组织匀浆, 低温低速离心5 min, 将离心好的匀浆留上清备用, 按试剂盒说明操作, 蛋白含量测定采用考马斯亮蓝法。另断头处死大鼠, 取出肝、胃、脾、胰腺、小肠、结肠, 用生理盐水冲洗干净, 制作切片, HE染色, 光镜观察。

统计学处理 实验数据以(mean±SD)表示, 用SPSS12.0统计软件进行统计学处理, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 外观, 血浆D-木糖含量及肝脏 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 活性 模型组大鼠灌服热性药后4 d出现体重降低, 竖毛, 活动增加, 饮水量增加, 尿量减少并发黄; 灌自身粪便当天出现排便时间延长, 排便粒数减少, 大便干结, 并成圆珠状或串珠; 注射大肠杆菌灭活菌液5 h后测体温升高。空白组大鼠饮食, 大便正常, 毛发有色泽、行为状态正常。体温、血浆D-木糖含量及肝脏($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$)

■创新盘点

本文在查阅大量资料的基础上, 综合多种造模方法, 采用内服热性药、灌服大鼠自身粪便以及注射大肠杆菌的方法, 复合因素复制阳明病肠热腑实证中医证的动物模型, 较全面的体现中医证的特征, 克服单一素造模只能模拟中医证的部分特征的弊端。

■应用要点

在中医理论指导下复制阳明病肠热腑实证中医证的动物模型,并从中医病因、症状、相关因素、客观指标等方面评价,为中医基础病理学、中医基础药理学研究提供服务,为中医临床辨证提供客观辅助辨证指标。

活性测定结果(表1)。

2.2 各组大鼠组织形态学变化 模型组大鼠胃黏膜结构基本正常,主细胞数目减少,壁细胞淡染,轻度水肿及空泡样变(图1A);空白对照组大鼠胃黏膜结构正常(图1B);模型组大鼠小肠上皮细胞排列整齐,吸收细胞数目较空白组多,黏膜层基底部可见局灶性炎性浸润(图1C);空白对照组大鼠肠绒毛及肠上皮细胞排列整齐(图1D);模型组大鼠可见肝细胞空泡样改变,部分肝细胞核消失,肝细胞浊肿(图1E);空白对照组肝细胞结构正常,肝细胞排列整齐,肝细胞核及胞质染色均匀(图1F);模型组大鼠胰腺基本正常(图1G);空白对照组大鼠腺泡、导管及胰岛正常(图1H);阳明病肠热腑实证模型组大鼠结肠上皮深染,杯状细胞数目增多,细胞排列紊乱(图1I);空白对照组大鼠结肠黏膜、黏膜下层、肌层、外膜结构正常(图1J);模型组大鼠,肉眼观脾体积较正常,镜下见脾小体数目增多,红髓减少,并见巨噬细胞数目增多(图1K);空白对照组大鼠脾结构正常(图1L)。

3 讨论

阳明腑证是消化器官分泌功能紊乱,消化腺分泌减少,胃肠蠕动减弱,食糜停滞,肠内发酵,腐败过程加剧,肠道菌群正常比例失调并大量繁殖,毒力剧增^[3]。附子、肉桂、干姜为大热之品,过服可致人体发热;大鼠粪便为糟粕难消化之物,其死的和活的细菌约占粪便固体重量的20%-30%,其中主要是大肠杆菌,葡萄球菌等,与肠中糟粕结成燥实后,必然引起肠腔内细菌的迅速繁殖并产生大量的内毒素。肠道内毒素还可泛滥进入全身循环,引起机体中毒反应,内毒素的热原性很强,注入微量的内毒素即可引起人体发热。其致热机制是内毒素可使机体内粒细胞释放内源性致热原,作用于下丘脑体温调节中枢而引起发热^[4-5]。内毒素还可刺激骨髓粒细胞的生成和成熟,使白细胞计数升高,低于发热量的内毒素即可引起白细胞的明显变化,因此发热反应和外周白细胞数目的变化是内毒素对机体毒性作用的表现^[6-7]。肠道内毒素80%可被肝脏所摄取,当肠道内毒素大量出现时,对肝细胞有损害^[8-10]。

中医学认为“阴静阳躁”。本实验中发现模型组动物出现活动增加、饮水量增加,尿量减少,出现排便时间延长,便干结,并成圆珠状或串珠,提示该造模法可模拟阳明病肠热腑实

表 1 大鼠体温、血浆D-木糖含量及肝脏Na⁺-K⁺-ATPase活性(mean ± SD, n = 12)

分组	t/°C	D-木糖 (μmol/L)	Na ⁺ -K ⁺ -ATPase (umolpi/mgprot · h)
对照组	38.17 ± 0.42	379.9 ± 126.6	2.4683 ± 0.4780
模型组	38.60 ± 0.45 ^a	507.3 ± 142.6 ^b	2.8777 ± 0.4489 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组。

证的部分症状。中医学认为“阳盛则热,阴盛则寒”。本实验中发现阳明病肠热腑实证模型组动物体温高于空白对照组(P<0.05),提示该模型模拟了阳明病肠热腑实证的发热症状。提示体温可作为阳明病肠热腑实证的客观辨证指标之一。D-木糖在小肠内通过被动扩散的方式进行吸收,不需消化酶参与,吸收后在体内不被肝脏代谢,经肾排出,其吸收水平能够反映小肠的表面积及小肠吸收功能水平^[11-12]。因此,如果以定量木糖口服,在规定时间内测定血或尿内木糖量,即可了解小肠的吸收功能^[13-14]。本实验结果显示:阳明肠热腑实证模型组与空白对照组比较血浆D-木糖排泄率升高(P<0.01)。提示,D-木糖吸收率可作为阳明病肠热腑实证的客观辨证指标之一。从现代生化学观点看,细胞的物质代谢活动都伴随有能量转化,而三磷酸腺苷(ATP)是机体储能和直接供能的物质,与细胞的生理活动密切相关,细胞中消耗能量最多的是钠泵(Na⁺-K⁺-ATP酶),伴随能量代谢的改变还有耗氧量、代谢产物乳酸、肌酐、尿素氮等的改变,且物质能量的代谢还受神经-内分泌等因素的调节和影响,因此,组织中ATP水平是反映组织细胞功能状态及其生命力的重要参数之一^[15-16]。本实验结果表明:模型组与空白组比较,肝脏Na⁺-K⁺-ATPase活性升高(P<0.01);提示,肝脏Na⁺-K⁺-ATPase活性可作为阳明病肠热腑实证的客观辨证指标之一。

脾胃功能的失常与阳明病的发生、发展及转归关系极为密切。现代医学认为中医脾胃是以消化系统为基础的,涉及多系统、多器官的功能单位,包括能量代谢和水液代谢,并与血液、内分泌、免疫和神经系统等有密切联系的一个概念^[17-20]。因此,本实验选取胃、肝、脾、胰腺、小肠、结肠观察组织形态学改变。实验结果表明模型组大鼠胃黏膜结构基本正常,主细胞数目减少,壁细胞淡染,轻度水肿及空泡样变;小肠上皮细胞排列整齐,吸收细胞数目较空

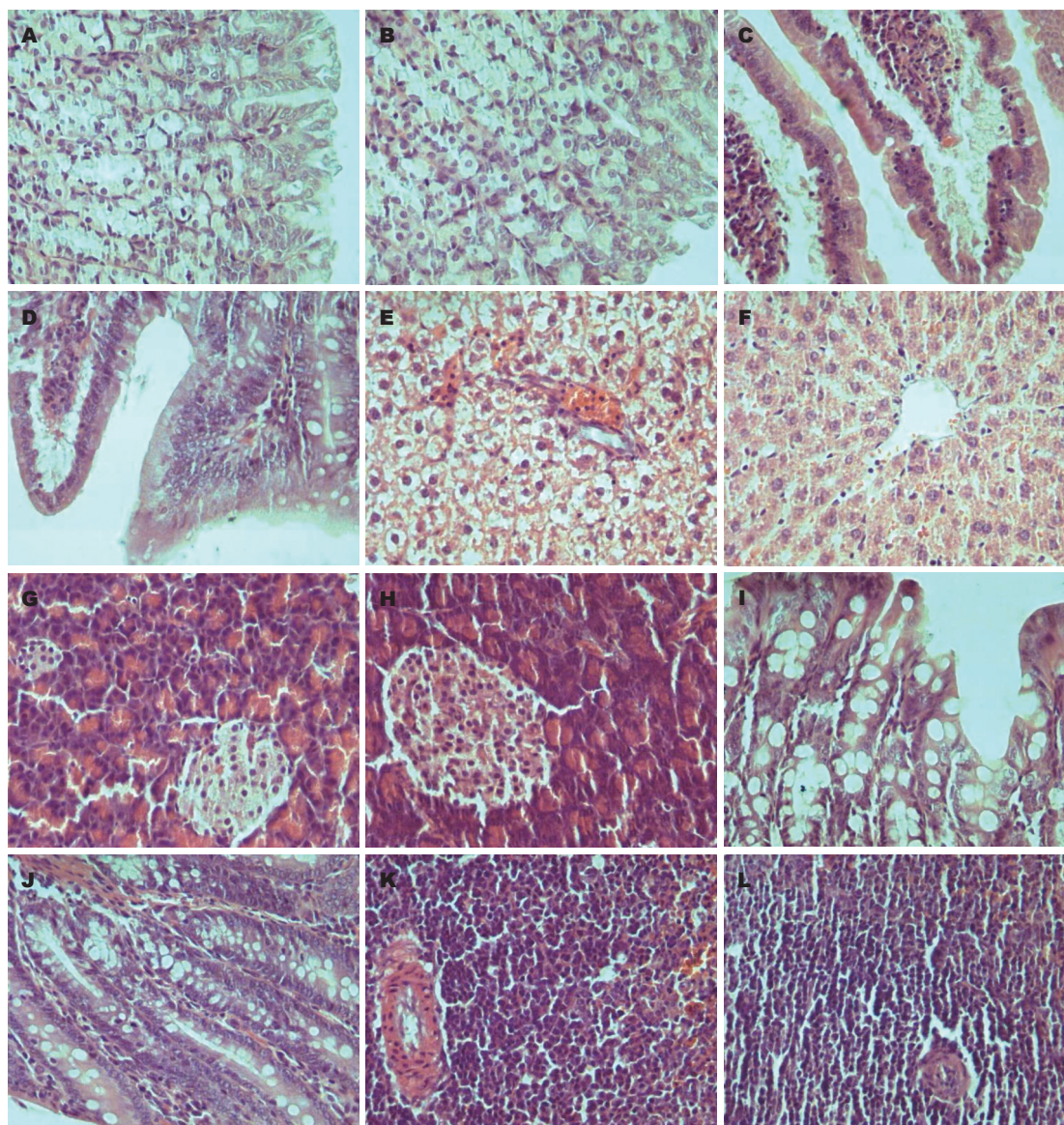


图 1 阳明病肠热腑食模型组(HE × 200). A: 胃; B: 胃对照; C: 小肠; D: 小肠对照; E: 肝; F: 肝对照; G: 胰; H: 胰对照; I: 结肠; J: 结肠对照; K: 脾; L: 脾对照.

■名词解释

证素: 即辨证的基本要素, 是中医学中最近出现的新概念, “证素”是通过对“证候”(症状、体征等病理信息)的辨识, 而确定的病位和病性, 是构成“证名”的基本要素. 证素是中医辨证的核心和关键.

白组多, 可见局灶性炎性浸润; 肝细胞空泡样改变, 部分肝细胞核消失, 肝细胞浊肿; 胰腺基本正常; 结肠上皮深染, 杯状细胞数目增多, 细胞排列紊乱; 脾小体数目增多, 红髓减少, 并见巨噬细胞数目增多.

辨证论治是中医独特的理论体系, 是中医的特色和精华^[21], 复方和中药的使用都是针对相应的“证”. 因此, 中医证的动物模型应在中医理论指导下, 为中医基础病理学、中医基础药理学提供服务. 理想的中医证的动物模型应该从中医病因、症状、相关因素、客观指标等方面评价. 症状在中医临床诊断中起至关重要的作用, 因此动物模型诊断依据也应以此为主; 证候由病因引起, 病因与证之间有相互特异

性, 所以病因也是一个重要的依据; 中医证要结合时、地、人等, 所以动物的种类年龄性别, 也是中医证模型的相关因素; 客观指标辅助中医证的诊断不论在临床还是动物模型上, 都属于有广阔前景的新事物, 寻求与证有相关的特异的客观指标, 对中医诊断的客观化, 中医学的现代化都有重要意义. 肠热腑实证是指由于邪热入里, 与肠中糟粕相搏, 燥屎内结所表现的里实热证候. 目前缺少理想的动物模型, 有些学者根据中医理论结合现代医学理论探索性的复制里实证动物模型或热证动物模型. 如田在善 *et al*^[22]采用静注醋酸铅和5-羟色胺, 同时口服灌脂多糖的方法, 对大鼠进行肠源性内毒素血症造模. 另有学者复制了自身粪便法里实证(便秘)模型^[23]以及

■同行评价

本文建立了探索阳明病肠热腑实证客观性辨证指标的模型,对研究中医证的模型及方剂作用机制具有一定作用。

热证动物模型^[24]等。本研究在参考多种造模方法的基础上以中医理论为指导复制阳明病肠热腑实证模型,比较符合中医病因病机。并从外观行为、体温、小肠吸收功能、能量代谢等方面以及胃、肝、胰腺、小肠、脾、结肠形态等改变探讨其机制,本造模方法造价低廉,反应症状较全面,可为临床实验研究提供一个较好的平台。

4 参考文献

- 1 徐叔云,卞如瀛,陈修.药理学实验方法学.第3版.北京:人民卫生出版社,2003:468
- 2 梁念海,寇穗卿,胡瑞德,王培训.胃热证动物模型的建立.中药新药与临床药理 2004; 15: 82-86
- 3 田在善,沈长虹,李东华,刘英云.大承气汤治疗痞满燥实机理的实验研究.中国中药杂志 1993; 18: 170-174, 192
- 4 刘瑞东,崔颖,高颖,刘庆增,王兰兰.内毒素致热的热型和热限研究.中华医院感染学杂志 2003; 13: 421-423
- 5 刘智勤,蒋玉凤,岳晓莉,樊永平,王文荣,任丽薇,黄启福,胡以明.脑热清对内毒素性发热家兔下丘脑、脑脊液cAMP及腹中隔区AVP含量的影响.中国病理生理杂志 2003; 19: 1504-1507
- 6 蒋玉凤,张丹卉,黄启福,严京,贾旭,路雪雅.清开灵对家兔内毒素性发热的作用及机制研究.中国病理生理杂志 2003; 19: 1103-1105
- 7 崔颖,刘俊媛,王兰兰,刘庆增.内毒素的致热特性.天津药学 2002; 14: 29-30
- 8 王强,张涛,陈叶恒,余和斌,游海波.甘氨酸对内毒素性肝损害保护作用的机制.世界华人消化杂志 2006; 14: 1561-1565
- 9 刘亮明,邓欢,张吉翔,罗杰.内毒素性急性肝损伤实验动物模型的建立.世界华人消化杂志 2006; 14: 12-18
- 10 Liu D, Li C, Chen Y, Burnett C, Liu XY, Downs S, Collins RD, Hawiger J. Nuclear import of proinflammatory transcription factors is required for massive liver apoptosis induced by bacterial lipopolysaccharide. J Biol Chem 2004; 279:

48434-48442

- 11 Rolston DD, Mathan VI. Xylose transport in the human jejunum. Dig Dis Sci 1989; 34: 553-558
- 12 Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, Meddings JB. GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. Am J Physiol 1998; 275: G911-921
- 13 龚剑峰,朱维铭,刘放南,罗楠,谭力,李宁,黎介寿. D-木糖吸收试验评价短肠综合征病人的吸收功能.肠外与肠内营养 2006; 13: 88-91
- 14 但汉雷,张亚历,张振书,周殿元.小肠功能障碍与衰竭的诊断和评分.世界华人消化杂志 2002; 10: 1170-1176
- 15 Fromenty B, Robin MA, Igoudjil A, Mansouri A, Pessayre D. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. Diabetes Metab 2004; 30: 121-138
- 16 丁晓东,范建高,徐正婕,郑晓英,田丽艳,王国良.高脂饮食性脂肪性肝炎大鼠肝脏线粒体损伤和ATP储备改变.世界华人消化杂志 2005; 13: 1524-1528
- 17 Bekker LG, Moreira AL, Bergtold A, Freeman S, Ryffel B, Kaplan G. Immunopathologic effects of tumor necrosis factor alpha in murine mycobacterial infection are dose dependent. Infect Immun 2000; 68: 6954-6961
- 18 Mizoguchi E, Mizoguchi A, Takedatsu H, Cario E, de Jong YP, Ooi CJ, Xavier RJ, Terhorst C, Podolsky DK, Bhan AK. Role of tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) in colonic epithelial hyperplasia and chronic intestinal inflammation in mice. Gastroenterology 2002; 122: 134-144
- 19 米娜,陈其御,吴敏毓,孙卫民.补中益气汤中黄芪对脾虚小鼠免疫调节的君药地位.世界华人消化杂志 2005; 13: 963-966
- 20 任平,黄熙,张航向,黄裕新,杨喜忠,赵保民,赵艳玲.脾气虚证患者胃酸、胃肠运动和胃肠电活动的变化.世界华人消化杂志 2004; 12: 726-729
- 21 朱文锋.构建“证素辨证”新体系的意义.浙江中医药大学学报 2006; 30: 135-142
- 22 郑小伟.腑病证动物模型研究.浙江中医学院学报 2000; 24: 46-47
- 23 唐铁军,别平华.三承气汤对里实证模型小鼠肠道菌群的影响.山东中医杂志 2004; 23: 104-105
- 24 杨进.中医温病动物模型的研制.中国实验动物学杂志 2002; 12: 61-64

编辑 程剑侠 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科学技术信息研究所情报方法研究中心关于 2005年世界华人消化杂志指标检索报告

本刊讯 2005年度《世界华人消化杂志》的总被引频次为2079,位居全部1652种中国科技论文统计源期刊的第51位,内科医学类28种期刊的第4位。2005年《世界华人消化杂志》的影响因子为0.485,位居全部1652种中国科技论文统计源期刊的第449位,内科医学类28种期刊的第14位。《世界华人消化杂志》的即年指标0.070,他引率0.66,地区分布数26,基金论文比0.43,国际论文比0.02,学科影响指标0.46。