

中药清肠栓对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜紧密连接蛋白ZO-1、occludin的影响

卢璐, 谢建群, 郭春荣

■背景资料

目前普遍认为, 肠黏膜上皮屏障功能异常是UC发病的分子基础. 紧密连接是构成上皮屏障的重要结构, 包括ZO-1、occludin等. 研究其在UC发病时的结构和蛋白变化对于防治此病具有十分重要的意义.

卢璐, 上海中医药大学附属龙华医院 上海市 200032
谢建群, 郭春荣, 上海中医药大学 上海市 201203
卢璐, 博士研究生, 主要从事中医脾胃病的临床及科研工作.
国家自然科学基金资助项目, No. 30772801
通讯作者: 谢建群, 教授, 博士生导师, 201203, 上海市, 上海中医药大学. xjq2326@126.com
收稿日期: 2011-02-11 修回日期: 2011-07-27
接受日期: 2011-08-01 在线出版日期: 2011-08-08

Qingchang Suppository up-regulates the expression of tight junction proteins ZO-1 and occludin in experimental ulcerative colitis in rats

Lu Lu, Jian-Qun Xie, Chun-Rong Guo

Lu Lu, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
Jian-Qun Xie, Chun-Rong Guo, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30772801

Correspondence to: Professor Jian-Qun Xie, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China. xjq2326@126.com
Received: 2011-02-11 Revised: 2011-07-27
Accepted: 2011-08-01 Published online: 2011-08-08

Abstract

AIM: To observe the effect of Qingchang Suppository (QS) on the expression of tight junction proteins zonula occluden-1 (ZO-1) and occludin in the colon of rats with trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)-induced ulcerative colitis (UC).

METHODS: Thirty-six SD rats were randomly and equally divided into six groups: normal control group, model group, SASP group, high-, medium- and low-dose QS groups. UC was induced in rats with TNBS. The expression of tight junction proteins ZO-1 and occludin in the colon was examined by immunofluorescence.

RESULTS: The immunofluorescence signals of ZO-1 and occludin were irregularly distributed and appeared disrupted in rats with UC. The average optical density of ZO-1 and occludin

immunofluorescence, as calculated using image analysis software, were decreased obviously in UC rats compared to normal controls (1.802 ± 1.304 vs 3.145 ± 0.110 ; 0.568 ± 0.063 vs 1.538 ± 0.220 , both $P < 0.01$). Treatment with QS up-regulated the expression of ZO-1 and occludin in rats with UC (both $P < 0.01$).

CONCLUSION: QS exerts a beneficial effect against TNBS-induced UC in rats possibly by modulating intestinal mucosal barrier and decreasing increased intestinal permeability.

Key Words: Qingchang Suppository; Ulcerative colitis; Zonula occluden-1; Occludin

Lu L, Xie JQ, Guo CR. Qingchang suppository up-regulates the expression of tight junction proteins ZO-1 and occludin in experimental ulcerative colitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(22): 2322-2327

摘要

目的: 探讨复方中药清肠栓对三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的UC大鼠结肠黏膜上皮紧密连接相关蛋白-1(ZO-1)、闭锁蛋白(occludin)的修复作用.

方法: 清洁级♂SD大鼠36只, 随机分为正常组、模型组、SASP组、清肠栓高、中、低剂量组, 每组6只. 选用TNBS诱导的UC大鼠模型. 采用免疫荧光的方法观察各组大鼠结肠黏膜上皮ZO-1、occludin和F-actin的表达, 并运用图像分析软件进行平均光密度测定, 考察了中药清肠栓对UC大鼠结肠黏膜上皮屏障的修复作用.

结果: UC发病会对结肠紧密连接和细胞骨架系统造成严重的损害, 模型组大鼠结肠黏膜上皮ZO-1、occludin几乎完全被破坏, 不规则的分散在细胞外围, 荧光染色暗淡. 图像分析测其平均光密度较正常组明显降低(1.802 ± 1.304 vs 3.145 ± 0.110 ; 0.568 ± 0.063 vs 1.538 ± 0.220 , 均 $P < 0.01$). 清肠栓能不同程度减轻UC对紧密连接的破坏, 使上述两种蛋白表达

■同行评议者

杨钦河, 教授, 暨南大学医学院中医系

升高($P<0.01$),从而保护肠道屏障功能,抑制结肠通透性的增加。

结论: 清肠栓能有效地调节肠黏膜屏障功能,有效抑制UC大鼠结肠通透性的升高,改善肠黏膜屏障功能,促进溃疡愈合。

关键词: 清肠栓; 溃疡性结肠炎; 紧密连接相关蛋白-1; 闭锁蛋白

卢璐, 谢建群, 郭春荣. 中药清肠栓对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜紧密连接蛋白ZO-1、occludin的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19(22): 2322-2327
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2322.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是以腹痛、腹泻、黏液脓血便以及里急后重为主要症状,以结肠黏膜慢性炎症和溃疡形成为主要病理特点的临床常见的肠道疾病。好发于直肠、乙状结肠。因治疗难度大,疗程长,而且治愈后常易复发,已被WHO确认为现代难治病。目前普遍认为,UC作为肠黏膜损伤性疾病,其发病与肠上皮屏障功能减弱,肠道通透性增加相关。肠上皮细胞间的连接主要有紧密连接(tight junction, TJ)蛋白和细胞骨架系统组成。本实验旨在探讨复方中药清肠栓对三硝基苯磺酸(trinitrobenzene-sulfonic acid, TNBS)/乙醇诱导的UC大鼠结肠黏膜上皮TJ蛋白ZO-1、occludin的修复作用。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级♂SD大鼠36只,体质量(250 ± 20)g,由上海中医药大学动物实验中心提供。戊巴比妥钠(西唐生物),5% TNBS原液(Sigma),甲醛(上海生工),乙醇(上海生工),二甲苯(上海生工),丙酮(上海生工),清肠栓(由马齿苋、青黛、参三七、五倍子等组成,上海秀龙中药厂生产,20090112),柳氮磺胺吡啶(SASP,山西三九同达药业有限公司生产,20090201),PBS(Genmed Scientifics),BSA(牛血清白蛋白)(明睿生物),兔抗ZO-1抗体(明睿生物,2009,0221),小鼠抗occludin抗体(明睿生物,2009,0221),FITC标记抗小鼠二抗(明睿生物,2009,0221),FRITC标记抗兔二抗(明睿生物,2009,0221)。水平摇床(WD-9405B,沃德生物医学仪器公司),荧光显微镜(OLYMPUS IX71,日本),荧光激发器(OLYMPUS U-RFL-T,日本),DELL电脑。

1.2 方法

1.2.1 造模: (1)造模前准备将36只大鼠,随机分为正常组、模型组、SASP组、清肠栓高、中、低剂量组,共6组,每组6只。造模前全部大鼠均放在铁笼中喂养,禁食不禁水24 h。除正常对照组6只大鼠以外,其余30只均予造模;(2)造模方法:除正常组外,其余30只SD大鼠先给予戊巴比妥钠麻醉,按45 mg/kg腹腔麻醉。再参照文献[1]报道TNBS造模最佳剂量100 mg/kg计算,用1 mL注射器抽吸TNBS原液(2 mL/kg SD大鼠),继续抽吸0.25 mL的500 mL/L乙醇混合后,用改良后的直灌胃针插入肛门上段8 cm后注入混合试剂。然后用金属夹夹大鼠肛门30 min,同时释放大鼠归笼,让动物保持平躺自然清醒后自由饮食。3 d内,动物出现腹泻、黏液脓血便后,随机抽样检查,经解剖及光镜证实结肠溃疡率100%。清肠栓用量按人用药量的50、25、12.5倍给药,SASP用药量,按照人和动物间体表面积折算的等效剂量比值表^[2]计算。

1.2.2 免疫荧光法检测ZO-1, occludin蛋白的表达: 结肠组织石蜡切片60℃烤片2 h,室温下恢复常温,梯度酒精脱水,二甲苯脱蜡3次,PBS冲洗3次,抗原修复,PBS冲洗3次,1% BSA室温下封闭20 min,切片在1:50稀释的一抗ZO-1和occludin抗体中37℃孵育1.5 h,PBS冲洗5次,随后在1:50稀释的二抗生物素抗体中37℃孵育30 min,PBS冲洗3次,通过荧光显微镜观察ZO-1, occludin的表达。采用医学图像定量分析软件进行荧光阳性灶平均光密度的分析比较。上述过程均须在暗室中进行。

统计学处理 应用Graphpad Prism 5.0进行统计学分析。实验结果以 $\text{mean}\pm\text{SD}$ 表示。两组数据间比较用Student's *t*-检验,多组数据间比较用One-way ANOVA检验, $P<0.05$ 表示具有显著性差异。

2 结果

2.1 结肠TJ蛋白ZO-1, occludin免疫荧光 通过对TJ蛋白ZO-1, occludin进行免疫荧光标记,可以观察出UC时大鼠结肠TJ的损害。正常组结肠上皮细胞外围的TJ蛋白呈现出连续而紧密的环状结构。而模型组ZO-1, occludin几乎完全被破坏,不规则的分散在细胞外围,荧光染色暗淡。与模型组相比较,清肠栓高、中剂量和SASP给药组ZO-1, occludin蛋白仅被局部破坏,损伤程度较模型组有明显的减轻(图1, 2)。运用医学图像定

■创新盘点

本实验采用免疫荧光法进行蛋白测定,并运用图像分析软件进行半定量分析,较为客观可信,实验相关结果与国外文献有一致性,且更为具体详实。

■应用要点

清肠栓能有效地调节肠黏膜屏障功能,有效抑制UC大鼠结肠通透性的升高,改善肠黏膜屏障功能,促进溃疡愈合。

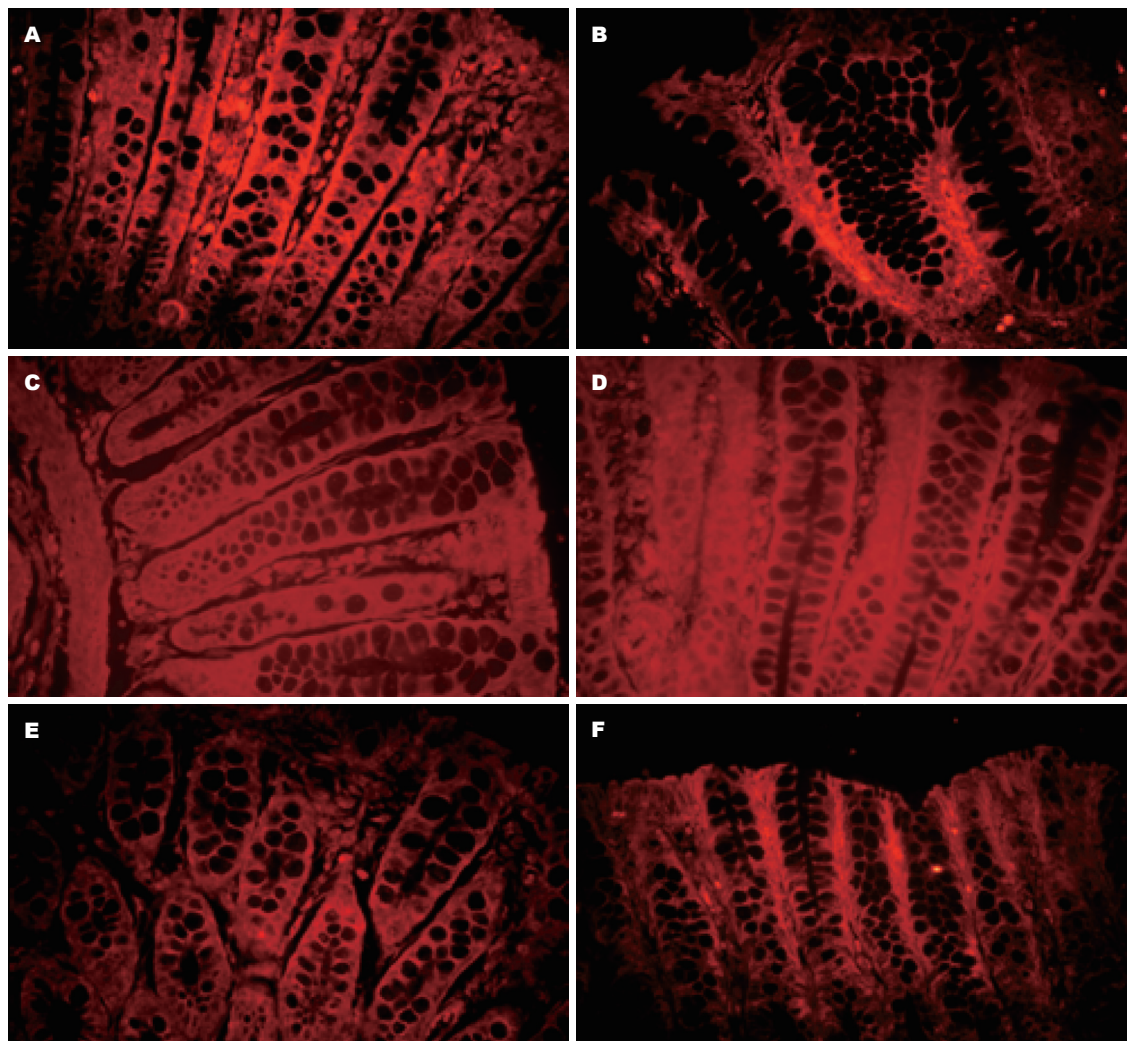


图1 结肠TJ蛋白ZO-1免疫荧光结果(FITC染色×400). A: 正常组; B: 模型组; C: SASP组; D: 清肠栓高剂量组; E: 清肠栓中剂量组; F: 清肠栓低剂量组.

表1 各组结肠TJ蛋白ZO-1表达的比较 (mean ± SD, $n = 6$)

分组	阳性灶平均吸光度
正常组	3.145 ± 0.110
模型组	1.802 ± 0.192 ^b
SASP组	2.913 ± 0.090 ^d
清肠栓高剂量组	2.432 ± 0.268 ^f
清肠栓中剂量组	3.035 ± 0.098 ^d
清肠栓低剂量组	1.708 ± 0.101

^b $P < 0.0001$ vs 正常组; ^d $P < 0.0001$ vs 模型组; ^f $P = 0.0019$ vs SASP组.

表2 各组结肠TJ蛋白occludin表达的比较 (mean ± SD, $n = 6$)

分组	阳性灶平均吸光度
正常组	1.538 ± 0.220
模型组	0.568 ± 0.154 ^b
SASP组	1.170 ± 0.078 ^d
清肠栓高剂量组	0.947 ± 0.077 ^f
清肠栓中剂量组	1.210 ± 0.076 ^d
清肠栓低剂量组	0.565 ± 0.050

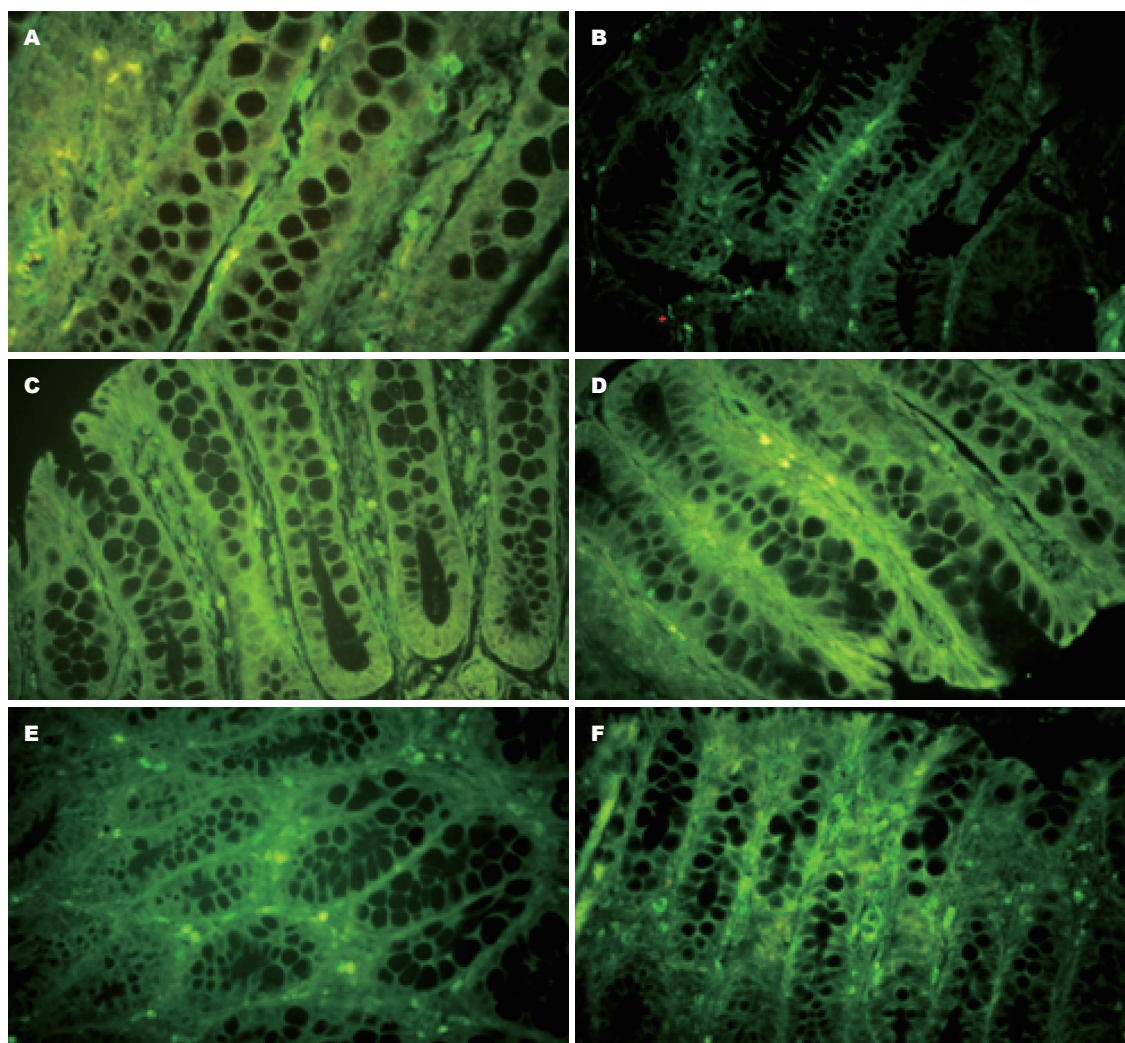
^b $P < 0.0001$ vs 正常组; ^d $P < 0.0001$ vs 模型组; ^f $P = 0.0006$ vs SASP组.

量分析软件进行荧光阳性灶平均光密度的分析比较可见, 正常组ZO-1的平均光密度为3.145 ± 0.110, 而模型组仅为1.802 ± 0.192. 正常组occludin的平均光密度为1.538 ± 0.220, 而模型组仅为0.568 ± 0.154. 清肠栓高、中剂量及SASP给药后

能不同程度使结肠组织TJ蛋白含量升高(表1, 2).

3 讨论

UC发病时, 肠黏膜会产生大量炎症细胞因子、炎症介质等均会对肠上皮细胞造成损伤, 诱导



■同行评价
本文创新性较好, 方法科学, 结果可靠, 具有重要的研究价值.

图2 结肠TJ蛋白occludin免疫荧光结果(FRITC染色 $\times 400$). A: 正常组; B: 模型组; C: SASP组; D: 清肠栓高剂量组; E: 清肠栓中剂量组; F: 清肠栓低剂量组.

上皮细胞凋亡, 影响上皮细胞TJ蛋白的表达及分布, 破坏上皮细胞间TJ, 抑制黏蛋白的产生, 破坏上皮细胞表面的黏液层, 造成肠黏膜屏障障碍.

肠道屏障是指肠道上皮具有分隔肠腔内物质, 防止致病性抗原侵入的功能. 肠黏膜屏障包括机械性屏障、免疫性屏障和菌群屏障. 其中以机械屏障最为重要. 机械屏障主要由肠黏膜基底膜、上皮细胞层、及其表面的黏液层所构成. 肠黏膜上皮细胞相互连接, 形成一个完整的生物屏障. 肠上皮细胞间的连接从顶端到基膜依次为TJ, 黏附连接, 桥粒, 缝隙连接, 其中以TJ最为重要. 所谓的TJ位于相邻上皮细胞之间, 是肠黏膜上皮细胞间的主要连接方式, 起着封闭细胞间隙的作用, 可防止肠腔内物质自由经过细胞间隙, 穿过上皮细胞层, 对调节肠道屏障的通透性发挥着重要的作用. 其作用主要包括^[3-5]:

(1) TJ在细胞间隙的顶端形成渗透屏障, 调节水和电解质的极向运动, 防止大分子物质经肠腔漏到周围组织中; (2) TJ对其所围绕的细胞造成膜质的区域性差异, 使这些区域可进行转移的功能活动, 阻止膜中脂类和蛋白质的侧向扩散; (3) TJ蛋白在上皮细胞分化中起重要作用. TJ由一系列相互作用的蛋白所构成^[6], 主要有闭锁蛋白occludin和claudin、连接相关分子等跨膜蛋白、胞质附着蛋白ZO家族及与其相连的丝状肌动蛋白等30多种胞内蛋白组成. 其中又以ZO-1和occludin最为重要. 跨膜蛋白occludin相对分子质量为60 000 Da, 包括两个细胞外环和4个跨膜区域, 氨基端和羧基端均位于胞质内, 其中第一个细胞外环和羧基端在不同种属间有高度同源性. Occludin直接参与TJ的构成. ZO-1分子量为220 000-225 000 Da, 位于多种上皮细胞和内皮细胞间的闭锁小带中, 在胞质内有多个结合位

点. Occludin的羧基端含有一个coiled-coil结构域, 该结构域是occludin与ZO-1相互作用的位点. Occludin与ZO-1相互作用后, 将跨膜蛋白和细胞骨架连接在一起, 并调节细胞内外信号转导途径, 改变肌动蛋白收缩性, 影响细胞间TJ装配与功能, 调节其通透性. TJ的破坏可导致结肠内对有害物质通透性的增加, 引起肠黏膜损害和炎症^[7]. 同时各种炎症因子及内毒素等可通过影响各种TJ蛋白的表达, 是连接复合体遭到破坏, 使肠黏膜通透性增加^[8-10]. 此外, TJ通过密集斑片状方式与细胞骨架相联系, 使细胞内骨架与胞外连接蛋白实现信号沟通, 同时也起到支撑的作用. 细胞骨架由微管、微丝以及中间丝组成, 在维持细胞形态、物质运输、信号传导、能量转换等多个过程中发挥着重要的作用^[11,12]. 细胞骨架的损伤, 会导致细胞内骨架支撑力不足, 细胞塌陷, 使细胞间隙增大, 导致TJ的结构和蛋白表达功能障碍^[13,14].

UC发病致使肠黏膜TJ及细胞骨架损害的机制目前尚不明确, 可能与如下因素有关: (1)UC时大量肠上皮细胞凋亡或收缩性改变, 使其与凋亡细胞相邻的上皮细胞不能有效地封闭凋亡细胞所留下的空间, 导致肠黏膜通透性增高^[15-17]; (2)UC时炎症细胞因子等炎症介质容易诱导TJ蛋白表达及分布异常^[18,19], 从而破坏肠道屏障功能; (3)UC肠黏膜杯状细胞的数量明显减少, 导致黏蛋白的表达降低, 黏液层的厚度较正常人薄. 这种黏液屏障的改变, 导致黏蛋白功能下降, 不能有效地清除肠黏膜表面所黏附的细菌, 黏液层中细菌含量增多, 易诱导、加剧肠黏膜炎症反应^[20,21]; (4)肌球蛋白轻链的磷酸化^[22-27]. 其磷酸化引起的细胞TJ蛋白改变在炎症介质或内毒素所致的肠上皮屏障功能紊乱中起着重要的作用.

本病应属于祖国医学“肠癖”、“大瘕泄”、“痢疾”等疾病范畴, “湿”、“热”、“瘀”、“毒”为其主要病机. 清肠栓由青黛、参三七、马齿苋、五倍子等药物组成, 功效清热解毒, 化瘀止血, 敛疮愈疡. 其中马齿苋性寒, 味酸, 功能清热, 解毒, 止痢. 现代药理学研究表明马齿苋具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗过敏、调节平滑肌运动和增强免疫力的作用^[28]. 青黛性寒清热、凉血解毒、消痈治痢, 其有效成分靛玉红能降低毛细血管的通透性, 调节机体免疫功能, 并具有类皮质激素样作用. 此外还有较强的抗肿瘤、抗病毒和抗菌功效^[29], 此二药共为君药; 参三七味苦微甘, 性平, 善化

瘀血, 又善止血妄行, 故而用其为臣药, 其所含皂甙类和黄酮类, 在血液、免疫、心脑血管、神经系统、物质代谢及抗肿瘤、抗衰老等方面有较好的活性^[30]. 五倍子味酸, 性平, 敛肺, 涩肠, 止血, 解毒, 所含鞣酸能与生物体蛋白质、核酸、多糖及生物碱结合起到收敛作用^[31], 助上药以促使溃疡愈合, 复入少许冰片, 芳香散透, 引药深入, 共为佐使. 所以诸药合用充分发挥了中药的整体调节优势.

本研究通过对ZO-1、occludin蛋白进行免疫荧光标记, 发现UC发病会对结肠TJ和细胞骨架系统造成严重的损害, 使上述3种蛋白几乎完全被破坏. 清肠栓能不同程度减轻UC对TJ和细胞骨架的破坏, 保护肠道屏障功能, 从而抑制结肠通透性的增加.

4 参考文献

- 1 王皓, 欧阳钦, 胡仁伟. 三硝基苯磺酸结肠炎动物模型的建立. 胃肠病学 2001; 6: 7-10
- 2 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1860-1861
- 3 Madara JL. Loosening tight junctions. Lessons from the intestine. *J Clin Invest* 1989; 83: 1089-1094
- 4 Ivanov AI, Nusrat A, Parkos CA. Endocytosis of the apical junctional complex: mechanisms and possible roles in regulation of epithelial barriers. *Bioessays* 2005; 27: 356-365
- 5 Usami Y, Chiba H, Nakayama F, Ueda J, Matsuda Y, Sawada N, Komori T, Ito A, Yokozaki H. Reduced expression of claudin-7 correlates with invasion and metastasis in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Hum Pathol* 2006; 37: 569-577
- 6 Anderson JM, Van Itallie CM. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am J Physiol* 1995; 269: G467-G475
- 7 Hollander D. Crohn's disease—a permeability disorder of the tight junction? *Gut* 1988; 29: 1621-1624
- 8 何新颖, 唐志鹏, 张亚利. 肠上皮屏障与炎症性肠病研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3316-3320
- 9 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434
- 10 秦环龙, 高志光. 肠上皮细胞紧密连接在肠屏障中的作用研究进展. 世界华人消化杂志 2004; 13: 443
- 11 Bausen M, Fuhrmann JC, Betz H, O'sullivan GA. The state of the actin cytoskeleton determines its association with gephyrin: role of ena/VASP family members. *Mol Cell Neurosci* 2006; 31: 376-386
- 12 刘继红, 蔡学泳, 何其华. 细胞骨架的激光共焦研究技术. 中国医学装备 2005; 2: 49-51
- 13 Clarke H, Soler AP, Mullin JM. Protein kinase C activation leads to dephosphorylation of occludin and tight junction permeability increase in LLC-PK1 epithelial cell sheets. *J Cell Sci* 2000; 113 (Pt 18): 3187-3196
- 14 杨俊, 张中伟, 秦环龙. 乳酸菌对肠上皮细胞侵袭性大肠杆菌损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3394-3399
- 15 Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Luinetti O, Ricevuti L, Morera R, Cifone MG, Solcia E, Corazza GR.

- Increased enterocyte apoptosis in inflamed areas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1498-1507
- 16 Hagiwara C, Tanaka M, Kudo H. Increase in colorectal epithelial apoptotic cells in patients with ulcerative colitis ultimately requiring surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 758-764
- 17 Moriez R, Salvador-Cartier C, Theodorou V, Fioramonti J, Eutamene H, Bueno L. Myosin light chain kinase is involved in lipopolysaccharide-induced disruption of colonic epithelial barrier and bacterial translocation in rats. *Am J Pathol* 2005; 167: 1071-1079
- 18 Gassler N, Rohr C, Schneider A, Kartenbeck J, Bach A, Obermüller N, Otto HF, Autschbach F. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G216-G228
- 19 Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev* 2011; 91: 151-175
- 20 Shaoul R, Okada Y, Cutz E, Marcon MA. Colonic expression of MUC2, MUC5AC, and TFF1 in inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 488-493
- 21 Van Klinken BJ, Van der Wal JW, Einerhand AW, Büller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut* 1999; 44: 387-393
- 22 Zolotarevsky Y, Hecht G, Koutsouris A, Gonzalez DE, Quan C, Tom J, Mrsny RJ, Turner JR. A membrane-permeant peptide that inhibits MLC kinase restores barrier function in in vitro models of intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 163-172
- 23 Wang F, Graham WV, Wang Y, Witkowski ED, Schwarz BT, Turner JR. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol* 2005; 166: 409-419
- 24 Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 2006; 169: 1901-1909
- 25 Wang F, Schwarz BT, Graham WV, Wang Y, Su L, Clayburgh DR, Abraham C, Turner JR. IFN-gamma-induced TNFR2 expression is required for TNF-dependent intestinal epithelial barrier dysfunction. *Gastroenterology* 2006; 131: 1153-1163
- 26 Schwarz BT, Wang F, Shen L, Clayburgh DR, Su L, Wang Y, Fu YX, Turner JR. LIGHT signals directly to intestinal epithelia to cause barrier dysfunction via cytoskeletal and endocytic mechanisms. *Gastroenterology* 2007; 132: 2383-2394
- 27 刘依凌, 王凤君, 陈传莉, 王裴. Rho激酶在大鼠严重烧伤后肠黏膜通透性改变中的作用及机制研究. 第三军医大学学报 2008; 30: 817-819
- 28 丁怀伟, 姚佳琪, 宋少江. 马齿苋的化学成分和药理活性研究进展. 沈阳药科大学学报 2008; 25: 831-837
- 29 邹莉波, 刘悦, 吴琦, 先宇飞, 周宏宇, 杜立阳. 青黛散抗溃疡性结肠炎的作用研究. 中国医科大学学报 2006; 35: 15-17
- 30 蒋敏明. 中药三七的药理药效研究进展. 中国中医药咨讯 2009; 1: 39
- 31 蒲春霞. 五倍子药理研究与临床应用进展. 现代临床医学 2005; 31: 119-121

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆
2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种。本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目。《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页)。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)