

丹芪合剂对糖尿病大鼠肾组织 Smurf 2 信号通路的调节作用研究

刘瑞霞¹, 刁宗礼¹, 阴赅宏¹, 王圆圆², 郭兵^{2*}

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院感染内科, 北京 100050;

2. 贵阳医学院病理生理教研室, 贵阳 550004)

[摘要] **目的:**观察丹芪合剂对糖尿病(DM)大鼠肾组织 Smad 泛素化调节因子 2(Smurf 2)表达的影响,初步探讨丹芪合剂抑制糖尿病肾病(DN)的分子机制。**方法:**链脲佐菌素诱导 1 型 DM 大鼠模型,分为正常组、DM 组和丹芪合剂 $1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 治疗组;12 周处死各组大鼠,HE 染色观察胰腺和肾组织病理学改变;免疫组化和 Western blot 测肾组织 Smurf 2、核转录共抑制因子(SnoN)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、磷酸化 Smad 2 和 Smad 3 表达。**结果:**与正常组相比,DM 组肾组织 Smurf 2 蛋白显著增加,SnoN 蛋白表达下调,TGF- β_1 、磷酸化 Smad 2 和磷酸化 Smad 3 蛋白上调;与 DM 组相比,丹芪合剂治疗组 Smurf 2 蛋白显著减少,SnoN 蛋白上调,TGF- β_1 和磷酸化 Smad 2 蛋白下调,磷酸化 Smad 3 无显著差异。**结论:**丹芪合剂作用机制可能与减少 Smurf 2 蛋白表达、进而抑制 SnoN 蛋白泛素化降解有关。

[关键词] 丹芪合剂;糖尿病肾病;Smad 泛素化调节因子-2;核转录共抑制因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)19-0208-05

[doi] 10.11653/syjf2013190208

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130807.1122.005.html>

[网络出版时间] 2013-08-07 11:22

Effect and Role of Danqi Mixture on Signal Transduction of Smurf 2 in Renal Tissues of Diabetic Rats

LIU Rui-xia¹, DIAO Zong-li¹, YIN Cheng-hong¹, WANG Yuan-yuan², GUO Bing^{2*}

(1. Department of Infection, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China;

2. Department of Pathophysiology, Guiyang Medical University, Guiyang 550004, China)

[Abstract] **Objective:** The effective ability of Danqi mixture to inhibit diabetic nephropathy (DN) has been attested in our previous studies. However, the underlying mechanism remains largely unknown. Smad ubiquitination regulatory factor-2 (Smurf 2) is an E3 ubiquitin ligase that plays a pivotal role in regulating transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) signaling via selectively targeting Ski related novel protein N (SnoN) for degradation. In this study, we investigated the effect of Danqi mixture on expression of Smurf 2, and discuss Danqi mixture's possible mechanism in rats with DN. **Method:** The rat model of diabetes was induced by tail vein injection of streptozotocin. The rats were divided into three groups: the normal group, the model group and the Danqi mixture group ($1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). They were orally administered once a day for 12 weeks. **Result:** Smurf 2 was predominantly localized to the renal tubular epithelium and interstitium of the kidney, and Western blot analysis revealed that Smurf 2 was up-regulated specifically in renal tissues from the model rats, the Danqi mixture group was significantly reduce the protein levels of Smurf 2 compared to the model group. Interestingly, Danqi mixture was also able to down-regulate the TGF- β_1 and phosphorylated Smad 2 (p-Smad 2), and up-regulate

[收稿日期] 20130304(019)

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金(81160094);贵州省中药现代化科技产业研究开发专项([2012]5073)

[通讯作者] * 郭兵,从事糖尿病肾病发病机制及药物干预研究,Tel:0851-6908348,E-mail:guobingbs@126.com

Smad transcriptional corepressor SnoN, but not phosphorylated Smad 3 (p-Smad 3) in kidney. **Conclusion:** these results indicate that Danqi mixture can targets Smurf 2, maybe via TGF- β_1 /Smad 2 signaling, thereby providing the ubiquitination degradation of SnoN, so as to mitigate renal functional disorder in DN and delay its development.

[**Key words**] Danqi mixture; diabetic nephropathy; Smurf 2; SnoN

随着糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病率逐年增高,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)已成为导致慢性肾衰竭的主要病因。在欧美国家和我国经济发达地区, DN 所致肾衰已成为透析和肾移植的主要原因,但其发病机制至今尚未完全阐明。已有研究表明:转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)是目前公认且已知作用最强的促纤维化因子^[1]。近期又有研究证实,核转录共抑制因子 skirelated novel protein N(SnoN)能阻断TGF- β_1 的致肾纤维化作用^[2-3],而 Smad 泛素化调节因子 2 (Smad ubiquitin regulatory factor 2, Smurf 2)能降解 SnoN 蛋白^[4-5]。

作者前期研究表明,具有活血化瘀和益气养阴功效的丹芪合剂能改善 DN 的病变,减轻肾组织纤维化损伤,具有良好的抗肾纤维化作用^[6-7],但其作用机制尚未深入研究。本实验应用丹芪合剂对 DN 大鼠进行干预,观察其对 DN 所致纤维化肾组织 Smurf 2 表达的影响,并以 SnoN 的泛素化降解为靶点,初步探讨丹芪合剂作用的分子机制。

1 材料

1.1 药物 丹芪合剂(生芪止渴胶囊的改良制剂)为丹参、黄芪、生地黄等中药的水提物及黄芩、葛根等中药的醇溶物浓缩而成,自制。

1.2 动物 雄性 SD 大鼠 36 只, SPF 级, 体重(180 ± 20)g, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 许可证号 SCXK(沪)2007-0005。

1.3 试剂 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ, 美国 Sigma 公司); SnoN, Smurf 2 和 Smad 2/3 兔多克隆抗体(美国 Santa Cruz Biotechnology 公司); 磷酸化 Smad 3 (p-Smad 2) 和磷酸化 Smad 2 (p-Smad 3) 一抗(美国 Cell Signaling Technology 公司); TGF- β_1 兔多克隆抗体和 β -actin 小鼠单克隆抗体, SABC 免疫组化试剂盒及辣根过氧化物酶标记的鼠抗 IgG、兔抗 IgG(武汉博士德公司); 胰岛素兔多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司); ECL 显色剂(美国 Pierce Biotechnology 公司)。

2 方法

2.1 动物模型制备 大鼠按 STZ 55 mg·kg⁻¹ 剂量尾静脉注射(溶于 pH 4.5, 0.01 mol·L⁻¹ 无菌柠檬

酸-柠檬酸钠缓冲液), 48 h 后测空腹血糖, 血糖值 ≥ 16.7 mmol·L⁻¹ 且尿糖阳性者作为 DM 大鼠。正常组于尾静脉注射等量无菌柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。

2.2 分组与给药 大鼠随机分为正常组、DM 组和丹芪合剂治疗组, 每组 12 只。丹芪合剂治疗组于 DM 成模第 2 天起以 1.8 g·kg⁻¹·d⁻¹ 丹芪合剂 ig, 正常组和 DM 组均以等量生理盐水 ig, 疗程为 12 周。于处死前 1 d 称体重, 代谢笼收集 24 h 尿液, 记录尿量。股动脉取血收集血清, -20 °C 保存; 处死大鼠, 取胰腺和肾组织, 称肾重, 分别于 4% 多聚甲醛固定和 -80 °C 保存。以肾重(mg)与体重(g)比值作为肾脏指数。

2.3 生化指标测定 氧化酶法测血清葡萄糖; 苦味酸法测血清肌酐(SCr); 考马斯亮蓝法测尿蛋白浓度, 尿蛋白浓度与 24 h 尿量的乘积为 24 h 尿蛋白量; 均按试剂说明书操作。

2.4 肾组织和胰腺形态学观察 多聚甲醛固定的肾脏和胰腺组织制成 3 μm 厚的石蜡切片, 行 HE 和 PAS 染色, 光镜下观察肾组织形态结构的变化。

2.5 免疫组织化学染色 石蜡切片行免疫组化 SABC 法检测, Smurf 2 蛋白一抗浓度均为 1:100, 阴性对照用 PBS 代替一抗。用 LEICA DMLS 型荧光显微镜观察并采集图像。

2.6 肾组织 SnoN, Smurf 2, TGF- β_1 , p-Smad 2 和 p-Smad 3 蛋白表达量 以组织裂解液提取肾组织总蛋白, 考马斯亮蓝法测提取蛋白浓度。每泳道 40 μg 蛋白上样, 行 SDS-PAGE 垂直电泳, 电转移至 PVDF 膜。TBST 冲洗, 脱脂奶粉封闭。然后将膜放入稀释的一抗(SnoN, Smurf 2, TGF- β_1 , Smad 2/3, p-Smad 2, p-Smad 3, β -actin 稀释倍数分别为 1:400, 1:200, 1:100, 1:500, 1:800, 1:800, 1:400), 4 °C 过夜。次日, TBST 冲洗后, 将膜放入相应的辣根过氧化物酶标记的二抗(稀释倍数均为 1:9 000), 室温孵育 1 h, TBST 冲洗后 ECL 显影曝光。Bio-Rad 凝胶成像系统扫描, Quantity one 软件分析各阳性条带的积分灰度值, 设内参照 β -actin, 计算各目标蛋白的相对含量。用磷酸化 Smad 蛋白与总 Smad 蛋白的比值表示 Smad 2 和 Smad 3 的蛋白活性。

2.7 统计学处理 实验结果采用 SPSS 13.0 统计软件分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。单因素方差分析对多组均数做显著性检验,组间比较用 q 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

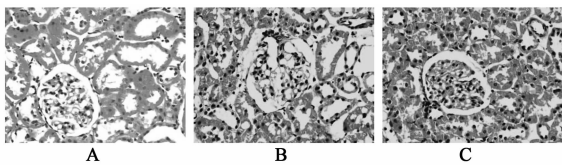
3 结果

3.1 各组大鼠一般情况和相关生化指标变化 DM 大鼠逐渐出现多饮、多尿、多食、消瘦现象,24 h 尿蛋白、Scr、肾脏指数、胆固醇和甘油三酯较正常组明显升高,丹芪合剂治疗组比同龄 DM 组显著下降。

3.2 各组大鼠胰腺和肾组织病理变化

3.2.1 胰腺病理变化 HE 染色显微镜下观察正常大鼠胰岛呈圆形或椭圆形细胞团,DM 组大鼠胰岛数量明显减少,残存的胰岛萎缩,胰岛细胞数量减少;与 DM 组相比,丹芪合剂治疗组大鼠胰岛病变并无变化。

3.2.2 肾组织 HE 染色 镜下可见正常组大鼠肾小管结构清晰,上皮细胞排列整齐,基底膜完整;小管之间间隙紧密,小管间质未见炎细胞浸润。DM 组肾小管上皮细胞肿胀,部分坏死和脱落,可见萎缩和脱落到管腔的上皮细胞;肾小管萎缩,部分肾小管管腔扩张,基底膜不规则增厚;肾间质明显增宽,间质有炎细胞浸润,纤维组织增生。丹芪合剂治疗组小管间质少量炎细胞浸润与纤维组织增生,部分肾小管管腔轻度扩张,萎缩的肾小管数量明显减少,少见坏死,病变明显轻于 DM 组(图 1)。



A. 正常对照组;B. 模型组;

C. 丹芪合剂 1.8 g·kg⁻¹ 治疗组(图 2~4 同)

图 1 丹芪合剂对糖尿病大鼠肾脏组织病理变化的影响(HE, ×400)

3.3 大鼠肾组织 Smurf 2 蛋白表达部位 Smurf 2 蛋白在大鼠肾组织中主要表达于肾小管上皮细胞和肾间质细胞,肾小球细胞有少量表达,见图 2。

3.4 大鼠肾组织 Smurf 2 蛋白表达量比较 以内参 β -actin 校正后,与正常组相比,模型组 Smurf 2 蛋白

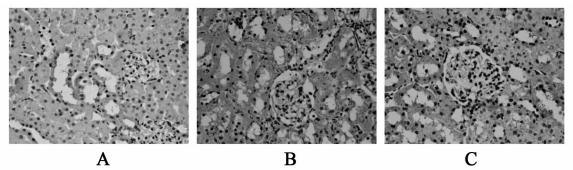
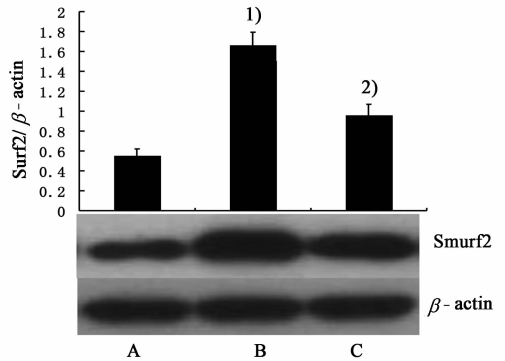


图 2 丹芪合剂对糖尿病大鼠肾组织 Smurf 2 蛋白表达的影响(免疫组化 SABC 法, ×400)

表达水平明显上调($P < 0.05$),丹芪合剂治疗组 Smurf 2 较模型组显著减少($P < 0.05$),见图 3。



与正常组相比¹⁾ $P < 0.05$;与模型组相比²⁾ $P < 0.05$

图 3 丹芪合剂对糖尿病大鼠肾组织中 Smurf 2 蛋白表达的影响(Western blot)

3.5 各组大鼠肾组织 SnoN, TGF- β_1 , p-Smad 2, p-Smad 3 蛋白表达量比较 结果显示,与正常组相比,DM 组肾组织 SnoN 蛋白显著下降($P < 0.05$),TGF- β_1 蛋白上调, Smad 2, Smad 3 活性增加($P < 0.05$);与 DM 组相比,丹芪合剂治疗组 SnoN 蛋白上调($P < 0.05$),TGF- β_1 蛋白下调, Smad 2 活性降低($P < 0.05$), Smad 3 活性无差异,见图 4,表 1。

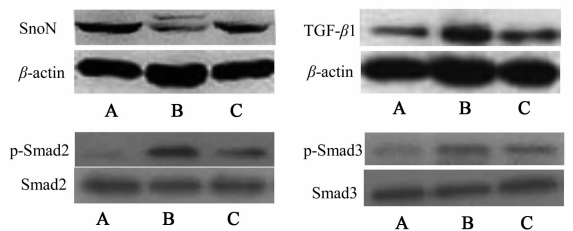


图 4 丹芪合剂对糖尿病大鼠肾组织中 SnoN, TGF- β_1 , p-Smad 2, p-Smad 3 蛋白表达的影响(Western blot)

表 1 丹芪合剂对糖尿病大鼠 SnoN, TGF- β_1 蛋白表达及 Smad 2, Smad 3 活性的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SnoN/β-actin	TGF- β_1 /β-actin	p-Smad 2/Smad 2	p-Smad 3/Smad 3
正常	-	0.69 ± 0.08	0.17 ± 0.04	0.06 ± 0.02	0.08 ± 0.03
模型	-	0.28 ± 0.11 ¹⁾	0.24 ± 0.12 ¹⁾	0.96 ± 0.22 ¹⁾	0.82 ± 0.16 ¹⁾
丹芪合剂	1.8	0.52 ± 0.07 ^{1,2)}	0.16 ± 0.10 ^{1,2)}	0.62 ± 0.13 ^{1,2)}	0.76 ± 0.19

注:与正常组相比¹⁾ $P < 0.05$;与模型组相比²⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

大量研究证实, TGF- β_1 是多种 DN 致病因素作用的交汇点, 通过下游 Smads 蛋白调控 DN 发病过程, 在 DN 进行性发展中发挥重要作用。核转录共抑制因子 SnoN 通过阻断 TGF- β_1 /Smad 信号转导, 能抑制 TGF- β_1 在 DN 发病中的作用^[8]。Smurf 2 是近来发现的一种具有 HECT(homologous to E6-AP C-terminus) 结构域的泛素连接酶, 能调控 TGF- β_1 信号转导途径中多种信号分子的稳定性^[9-10]。在人近端肾小管上皮细胞中, Smurf 2 可选择性介导 TGF- β_1 /Smad 通路关键信号分子 SnoN 蛋白的泛素化降解, 进而影响该信号通路的活性^[5]。此外, 过度表达的 Smurf 2 增强肾小管上皮细胞对 TGF- β_1 刺激的敏感性; 相反, 用 siRNA 技术敲低 Smurf 2 表达则可抑制 TGF- β_1 介导的肾小管上皮细胞向间充质细胞转分化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[5], 提示 Smurf 2 的功能失调可通过调控 TGF- β_1 /Smad 信号通路转导进而影响 TGF- β_1 在肾小管上皮细胞中的生物学功能。本研究结果显示, 与正常组大鼠相比, DM 组大鼠肾组织 Smurf 2, TGF- β_1 , p-Smad 2 和 p-Smad 3 蛋白表达显著增加, SnoN 蛋白表达减少。已有研究证实, 磷酸化的 Smad 2 通过其氨基端和连接区的 PPXY 结构与 Smurf 2 的 WW 结构域相互作用, 可介导 SnoN 蛋白的泛素化降解^[11]。提示在 DN 发病过程中 Smurf 2 可能与磷酸化 Smad 2 一起通过介导 TGF- β_1 /Smad 信号通路的重要负调控因子 SnoN 泛素化降解, 从而在 DN 肾纤维化的发生和发展中起着重要作用。这与作者前期在 1 型和 2 型 DM 大鼠模型中的动态观察结果相一致^[12-13]。

丹芪合剂是生芪止渴胶囊的改良制剂, 具有益气养阴、活血化癥功效。中医理论认为 DN 是在 DM 基础上发展而来, 主要是肺、胃、肾三脏受累, 病延日久, 不仅阴伤, 气亦暗耗, 故临床上多表现为气阴两虚, 主要病位在肾, 以肾虚最为明显^[14-16]。笔者在临床实践与理论研究基础上, 提出了以益气养阴、活血化癥为原则辅助 DN 的治疗。丹芪合剂中的黄芪, 味甘性温, 能益气补虚损, 止渴利阴气; 生地黄甘寒、气味俱厚, 性沉而降, 滋补肾中真阴; 丹参微寒人心肝经血分而善活血化癥通络。本课题组以往研究表明, 丹芪合剂治疗 DN 后, 可抑制肾脏肥大, 改善肾功能, 减轻肾脏病变。本研究在前期研究基础上发现, 丹芪合剂对 1 型 DM 大鼠胰岛数量减少、胰岛萎缩、胰岛细胞数量减少并无影响, 且不改变 DM 大鼠的血糖值, 提示丹芪合剂可能主要通过作用于肾

脏来影响 DN 病变的发生发展。作者已有研究证实丹芪合剂可通过抑制肾小管促纤维化细胞因子 TGF- β_1 , 上调 TGF- β_1 信号通路重要抑制因子 SnoN 的表达, 来延缓 DN 的发生发展, 但其机制尚不清楚。

SnoN 是一种转录共抑制因子, 细胞核内活化的 Smad 2/3/Smad4 复合物与 SnoN 相互作用, 形成转录失活复合物, 就能抑制 TGF- β_1 靶基因的转录。因此, SnoN 是 TGF- β_1 信号通路中重要的逆向调控因子, 它在组织中的表达水平最终决定了 TGF- β_1 的生物效应。然而研究发现在单侧输尿管梗阻(UUO)肾纤维化模型小鼠和 DN 大鼠的肾组织中 SnoN 蛋白进行性的减少, 几乎完全被激活的 TGF- β_1 /Smad 2/Smad 3 通过泛素-蛋白酶体途径降解^[5]。陆等^[17]研究发现, 川芎嗪能通过上调肾组织 SnoN 蛋白表达抑制 UUO 所致肾纤维化的发生发展。而小檗碱可通过 Smad 信号通路来维持 DN 肾组织 TGF- β_1 /SnoN 表达的动态平衡, 从而改善早期 DN 大鼠肾功能病变, 延缓 DN 的发生与发展^[18]。谭等^[19]研究发现, 下调肾小管上皮细胞中 Smurf 2 表达抑制 SnoN 蛋白发生泛素-蛋白酶体依赖性降解, 能拮抗 TGF- β_1 介导 EMT 形成。本实验结果显示, 丹芪合剂能下调 DM 大鼠肾组织 Smurf 2, TGF- β_1 , p-Smad 2 蛋白表达, 同时上调 SnoN 蛋白表达, 但对 p-Smad 3 表达并无影响。因此我们推测, 丹芪合剂对 DN 肾脏的保护作用不仅通过下调 TGF- β_1 、抑制 Smad 2 活化, 同时还可能通过减少 Smurf 2 蛋白表达, 进而抑制 Smurf 2 介导的 SnoN 蛋白泛素-蛋白酶体依赖性降解, 提高肾组织中 SnoN 蛋白表达有关。

因此, 通过本实验研究得出如下结论, 丹芪合剂对 1 型 DN 具有良好的治疗作用, 但对胰岛的病理改变及血糖值并无影响。其作用机制可能与下调肾组织中促纤维化因子 TGF- β_1 、抑制 Smad 2 活化; 和下调 Smurf 2 蛋白表达、进而抑制 SnoN 蛋白泛素化降解有关。同时本研究提示, Smurf 2 可能是丹芪合剂作用的一个重要靶点, 但其作用的机制除了降解 SnoN 蛋白, 是否还与其他因素(如 TGF- β_1 通路的其他信号分子 Smad7, Ski 等的降解)有关, 有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 朱铁锤. 决明子对糖尿病大鼠肾脏纤维化的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24):315.
- [2] Liu R, Wang Y, Xiao Y, et al. SnoN as a key regulator

- of the high glucose-induced epithelial-mesenchymal transition in cells of the proximal tubule [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 35(6):517.
- [3] Yang J, Zhang X, Li Y, et al. Downregulation of Smad transcriptional corepressors SnoN and Ski in the fibrotic kidney: an amplification mechanism for TGF-beta1 signaling [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(12):3167.
- [4] Fukasawa H, Yamamoto T, Togawa A, et al. Ubiquitin-dependent degradation of SnoN and Ski is increased in renal fibrosis induced by obstructive injury[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(10):1733.
- [5] Tan R, He W, Lin X, et al. Smad ubiquitination regulatory factor-2 in the fibrotic kidney: regulation, target specificity, and functional implication[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(5):F1076.
- [6] 王圆圆, 刘瑞霞, 郭兵, 等. 丹芪合剂和依那普利对糖尿病大鼠肾组织 PTEN 的影响[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(3):651.
- [7] 石明隽, 杨建军, 肖瑛, 等. 依那普利和丹芪合剂对糖尿病大鼠肾组织结缔组织生长因子表达的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2005, 6(5):263.
- [8] Deheuninck J, Luo K. Ski and SnoN, potent negative regulators of TGF-beta signaling [J]. *Cell Res*, 2009, 19(1):47.
- [9] Tang L Y, Yamashita M, Coussens N P, et al. Ablation of Smurf 2 reveals an inhibition in TGF-beta signalling through multiple mono-ubiquitination of Smad 3 [J]. *EMBO J*, 2011, 30(23):4777.
- [10] Ohashi N, Yamamoto T, Uchida C, et al. Transcriptional induction of Smurf 2 ubiquitin ligase by TGF-beta[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(12):2557.
- [11] Bonni S, Wang H R, Causing C G, et al. TGF-beta induces assembly of a Smad 2-Smurf 2 ubiquitin ligase complex that targets SnoN for degradation[J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(6):587.
- [12] 郭兵, 崔龙, 刘瑞霞, 等. 2 型糖尿病大鼠肾组织 Smurf 2 和 SnoN 表达的变化及生物学意义[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(4):299.
- [13] 刘瑞霞, 郭兵, 肖瑛, 等. 糖尿病大鼠肾组织 Smurf 2 表达及其与 SnoN 蛋白降解的关系[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(9):1743.
- [14] 宫彩霞, 王旭璞, 高艳峰, 等. 芪丹益肾降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(4):140.
- [15] 张波, 秦佰焰. 济生肾气丸联合复方血栓通胶囊治疗早期糖尿病肾病[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(15):316.
- [16] 张萌佳, 张洁. 糖尿病肾病中医药临床研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(7):95.
- [17] 陆敏, 周娟, 王飞, 等. 川芎嗪对肾间质纤维化模型大鼠 Smad7 和 SnoN 蛋白表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(1):84.
- [18] 刘圣, 余娜, 张小力, 等. 小檗碱对早期糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF-beta₁/SnoN 表达失衡及其 Smad 信号通路的调控作用[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(23):3604.
- [19] 谭若芸, 方奕, 苏卫芳, 等. 肝细胞生长因子下调 Smurf 2 拮抗肾小管上皮细胞-间充质细胞转分化[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(8):616.
- [责任编辑 聂淑琴]

《中国中药杂志》2014 年征订启事

《中国中药杂志》系中国科协主管,中国药学会主办,中国中医科学院中药研究所承办的综合性中药学术期刊。创刊于 1955 年 7 月,是创刊最早、发行量最大的中药学术刊物。《中国中药杂志》全面反映我国中医科研最高学术水平,主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路,内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、不良反应、临床等。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、学术探讨、药事管理、经验交流、信息等栏目。主要读者对象为医药领域各级管理部门、研究所、大专院校、企业以及医院等从事医药科研、管理、生产、医院制剂及临床研究等方面的专业人员。

《中国中药杂志》现为半月刊,128 页,2014 年定价每期 30 元,全年 24 期定价为 720 元。国内刊号 11-2272/R,国际刊号 1101-5302。

本刊现已全面实现网络编辑办公,如欲投稿或联系本刊、获取本刊各种信息动态请登录中国中药杂志网站 www.ejcm.com.cn 或 www.中国中药杂志.com。

联系电话:稿件查询 010-64045830 转 602;主任电话 010-64058556;资源与栽培栏编辑:010-64048925;制剂栏编辑:010-64040392;化学栏编辑:010-64040113;药理栏编辑:010-84022522;临床栏编辑:010-64059766;电子杂志制作发行及网上维护:010-64030625。