

· 基础研究 ·

GLP-1 受体在脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤中的作用及其机制

段智, 邓加雄, 雷小保, 李涛*
(郴州市第一人民医院重症医学科, 湖南 郴州 423000)

【摘要】目的 研究 glucagon like peptide-1 (GLP-1)受体在急性肺损伤 (ALI)中的作用及相关机制。**方法** 通过气管内注射脂多糖 (LPS)法建立 ALI 模型。采用随机数表法将 30 只大鼠随机分为 5 组, 每组 6 只。对照组大鼠建立假模型后接受生理盐水 (NS)处理;空白药物组大鼠建立假模型后接受 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽 (2 mg/kg)处理;模型组大鼠建立 ALI 模型后接受 NS 处理;治疗组大鼠建立 ALI 模型后接受利拉鲁肽 (2 mg/kg)处理;抑制剂组大鼠建立 ALI 模型后接受利拉鲁肽 (2 mg/kg)及自噬抑制剂 3-methyladenine (3MA, 10 mg/kg)处理。蛋白免疫印迹实验法检测各组大鼠肺中 LC3II、Beclin-1、P62、Bax、Bcl-2 蛋白的表达。采用 TUNEL 染色法检测细胞凋亡。应用 SPSS 20.0 软件进行数据处理。组间比较采用单因素方差分析和 LSD 多重比较。**结果** 模型组 LC3II、Beclin-1 及 P62 表达分别为 100.0%±5.3%、100.0%±5.6%、100.0%±6.1%, 治疗组中 LC3II 及 Beclin-1 表达分别显著增加至 214.0%±12.3%及 329.0%±33.8%, P62 表达显著下降至 50.0%±7.0% (均 $P<0.01$)。对照组肺损伤分数、湿/干重比 (W/D)、Bax、Bcl-2 及凋亡细胞分别为 0.3±0.5、4.08±0.14、100.0%±7.0%、100.0%±3.6%、1.0±0.9, 模型组肺损伤分数、湿/干重比 (W/D)、Bax 及凋亡细胞分别显著增加为 4.6±0.8、4.83±0.23、284.0%±25.6%及 42.5±8.2, Bcl-2 显著下降至 63.0%±6.2% (均 $P<0.001$) ;与模型组比较, 治疗组肺损伤分数、W/D、Bax、及凋亡细胞分别显著下降至 2.5±1.0、4.42±0.15、198.0%±24.8%及 17.0±3.4, Bcl-2 显著增加至 83.0%±5.3% (均 $P<0.01$) ;与治疗组比较, 抑制剂组肺损伤分数、W/D、Bax 及凋亡细胞分别显著增加至 4.3±0.8、4.77±0.25、277.0%±25.5%及 39.5±6.2, Bcl-2 下降至 54.0%±5.0% (均 $P<0.01$)。**结论** 激活 GLP-1 受体可以显著改善脂多糖介导的急性肺损伤, 其机制与其通过上调细胞自噬、进而减轻细胞凋亡有关。

【关键词】 急性肺损伤; G 蛋白偶联受体; 自噬; 凋亡

【中图分类号】 R563.8 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.10.179

Role of glucagon-like peptide-1 receptor in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats and its mechanism

DUAN Zhi, DENG Jia-Xiong, LEI Xiao-Bao, LI Tao*
(Critical Care Unit, First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, Hunan Province, China)

【Abstract】Objective To investigate the role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor in the lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury (ALI) and its mechanism. **Methods** ALI in rats was induced by intratracheal administration of LPS. A total of 30 rats were randomly divided into 5 groups, with 6 in each: the control group, sham model treated with normal saline (NS); the drug-blank group, sham model treated with liraglutide (2 mg/kg); the model group, ALI model treated with NS; the treatment group, ALI model treated with liraglutide (2 mg/kg); and the inhibitor group, ALI model treated with liraglutide (2 mg/kg) and 3-methyladenine (10 mg/kg). Expression of LC3II, Beclin-1, P62, Bax and Bcl-2 were detected by Western blotting. Cell apoptosis was determined by the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine 5-Triphosphate-Digoxigenin nick end labeling (TUNEL) assay. SPSS statistics 20.0 was used for data processing, and one-way analysis of variance and LSD multiple comparisons were used for comparison between groups. **Results** The expression of LC3II, Beclin-1 and P62 in the model group were 100.0%±5.3%, 100.0%±5.6%, 100.0%±6.1%, respectively. The expression of LC3II and Beclin-1 in treatment group increased respectively to 214.0%±12.3% and 329.0%±33.8%, and that of P62 decreased to 50.0%±7.0% ($P<0.01$). The control group had a lung injury score of 0.3±0.5, a wet/dry weight ratio (W/D) of 4.08±0.14, a Bax of 100.0%±7.0%, a Bcl-2 of 100.0%±3.6%, and apoptotic cells of 1.0±0.9. In the model group, the lung injury score, wet/dry weight (W/D), expression of Bax and apoptotic cells increased

收稿日期: 2019-12-22; 接受日期: 2020-04-04
基金项目: 湖南省自然科学基金 (2018JJ3015, 2018JJ6004, 2019JJ40010); 郴州市科技计划 (zdyf201924); 郴州市第一人民医院院内项目 (N2019-057)
通信作者: 李涛, E-mail: litao.7@163.com

respectively to 4.6 ± 0.8 , 4.83 ± 0.23 , $284.0\% \pm 25.6\%$ and 42.5 ± 8.2 , and expression of Bcl-2 decreased to $63.0\% \pm 6.2\%$ (all $P < 0.01$). Compared with the model group, the lung injury score, W/D, expression of Bax and apoptotic cells in treatment group decreased respectively to 2.5 ± 1.0 , 4.42 ± 0.15 , $198.0\% \pm 24.8\%$ and 17.0 ± 3.4 , and the expression of Bcl-2 in treatment group increased to $83.0\% \pm 5.3\%$ (all $P < 0.01$). Compared with the treatment group, the lung injury score, W/D, expression of Bax and apoptotic cells in inhibitor group increased respectively to 4.3 ± 0.8 , 4.77 ± 0.25 , $277.0\% \pm 25.5\%$ and 39.5 ± 6.2 , and expression of Bcl-2 in inhibitor group decreased to $54.0\% \pm 5.0\%$ (all $P < 0.01$). **Conclusion** Activation of GLP-1 receptor significantly alleviates LPS-induced ALI, and the mechanism is associated with the up-regulation of autophagy that prevents cell apoptosis.

【Key words】 acute lung injury; glucagon-like peptide-1; apoptosis; autophagy

This work was supported by Natural Science Foundation of Hunan Province (2018JJ3015, 2018JJ6004, 2019JJ40010), Science and Technology Planning of Chenzhou (zdyf201924), and Project of the First People's Hospital of Chenzhou (N2019-057).

Corresponding author: LI Tao, E-mail: litao.7@163.com

Glucagon like peptide-1 (GLP-1)受体属于 G 蛋白偶联受体 B 家族中的胰高血糖素受体亚家族。越来越多的研究表明,此受体除了在血糖的调节中发挥重要作用外,在包括心血管、肾脏、神经退行性病变等疾病中也发挥重要作用^[1,2]。GLP-1 受体广泛分布于人体器官及组织中,在肺部表达也较为丰富^[3],但其在肺部疾病中的作用却少见报道。有研究发现利拉鲁肽在急性肺损伤中具有保护作用^[3],但机制不明确。细胞通过自噬清除功能缺失的细胞器、结构破坏的蛋白质和侵入细胞的病原体等,从而发挥保护作用^[4]。研究发现,GLP-1 类似物可以通过激活细胞自噬缓解帕金森病中神经病变^[5]。GLP-1 可以通过上调自噬缓解糖尿病肾病的进展^[6]。可见 GLP-1 受体可能通过细胞自噬发挥其生理学作用。我们以往的研究证实,增强细胞自噬可以减轻脓毒症急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)^[4]。因此,本研究继续探讨 GLP-1 受体脓毒症 ALI 中的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 实验试剂

TUNEL 试剂盒 (江苏凯基生物技术有限公司,中国南京);兔抗大鼠 Bax、Bcl-2、GAPDH、Beclin-1、P62 单克隆抗体及二抗 (武汉爱博泰克生物科技有限公司,中国武汉);LC3 单克隆抗体 (美国 Immunoway 公司,美国)。

1.2 实验动物模型与分组

成年雄性 SD 大鼠 30 只,体质量 $180 \sim 220$ g,购于南方医科大学实验动物中心。参考以往研究建立 ALI 模型^[7],大鼠经麻醉后,钝性分离并暴露气管,从气管内缓慢注射脂多糖 (LPS, 5 mg/kg),并缝合。假模型大鼠在接受手术后,气管内仅注射 0.5 ml 生理盐水 (normal saline, NS)。

采用随机数表法将 30 只大鼠随机分为 5 组 (每组 6 只):对照组大鼠建立假模型 5 min 后接受 0.5 ml NS 处理;空白药物组大鼠建立假模型 5 min 后接受 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽处理 (2 mg/kg)^[8];模型组大鼠建立 ALI 模型 5 min 后接受 NS 处理 (0.5 ml);治疗组大鼠建立 ALI 模型后 5 min 接受利拉鲁肽处理 (2 mg/kg)^[8];抑制剂组大鼠建立 ALI 模型后 5 min 接受利拉鲁肽 (2 mg/kg) 及自噬抑制剂 3-methyladenine (3MA, 10 mg/kg) 处理。大鼠在建立 ALI 模型 12 h 后处死,并检查相关指标。

1.3 实验方法

1.3.1 肺损伤 处死后取右下肺于 10% 中性福尔马林中固定、切片、脱蜡至 HE 染色,并参照以往研究评估肺损伤分数^[7]。

1.3.2 肺组织湿干重比 分离右上肺,用吸水纸吸干表面水分后称量肺湿重,置于 80°C 烤箱 72 h,称量肺干重。计算肺组织湿干重比 (wet to dry ratio, W/D)。肺 W/D = 肺湿重/肺干重。

1.3.3 蛋白免疫印迹实验 分离肺组织,匀浆离心取上清,采用蛋白免疫印迹法,浓缩胶为 5%,分离胶为 10%,电泳后转移到 FVDF 膜,一抗 LC3B、P62、Beclin-1、Bax、Bcl-2、GAPDH 4°C 孵育过夜,二抗 ($1:5000$) 室温孵育 2 h。一抗仅有 GAPDH 是以 $1:5000$ 稀释度添加,其余均为 $1:1000$ 稀释度添加。免疫化学发光法曝光并进行灰度值分析。

1.3.4 凋亡细胞检测 肺切片后,参照 TUNEL 检测试剂盒说明书,hoechst 标记细胞核, FITC 二抗标记 TUNEL 阳性细胞。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行数据处理。数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析和 LSD 多重比较法。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GLP-1 受体对细胞自噬的影响

与对照组比较,模型组大鼠肺组织中 LC3Ⅱ/I及 Beclin-1 表达增加,P62 表达下降;与模型组比较,治疗组大鼠肺组织中 LC3 Ⅱ/I 及 Beclin-1 表达显著增加,P62 表达显著下降(均 $P<0.05$;图 1,表 1)。

2.2 GLP-1 受体对肺损伤的影响

对照组及空白药物组大鼠肺组织结构正常。与对照组比较,模型组肺结构严重破坏,肺泡壁明显增厚,大量中性粒细胞浸润,呈弥漫性间质炎性改变,肺水肿及肺损伤分数明显增加。与模型组比较,治疗组肺泡壁稍增厚,少量炎性细胞渗出,肺水肿及肺损伤分数显著下降。与治疗组比较,抑制剂组肺泡壁增厚及炎性细胞浸润明显,肺水肿及肺损伤分数进一步增加(均 $P<0.05$;图 2,表 2)。

2.3 GLP-1 受体对肺组织细胞凋亡的影响

与对照组比较,模型组大鼠肺组织中 Bax 表达

及凋亡细胞增加,Bcl-2 表达下降;与模型组比较,治疗组大鼠肺组织中 Bax 表达及凋亡细胞显著下降,Bcl-2 表达显著增加;与治疗组比较,抑制剂组大鼠肺组织 Bax 表达及凋亡细胞显著增加,Bcl-2 表达显著下降(均 $P<0.05$;图 3 和 4,表 2)。

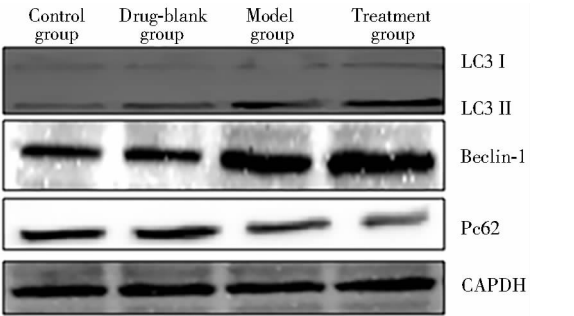


图 1 Western blotting 检测自噬相关蛋白

Figure 1 Detection of autophagy-related proteins by Western blotting
LC3: light chain 3; P62: sequestosome 1; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.

表 1 4 组大鼠自噬相关蛋白表达情况比较

Table 1 Comparison of autophagy related proteins among four groups [n=6, (x̄±s)%]

Group	LC3 Ⅱ/ I	Beclin-1	P62
Control	100.0±5.3	100.0±5.6	100.0±6.1
Drug-blank	101.0±6.1	102.0±3.1	98.0±5.0
Model	159.0±14.2 ^{*#}	231.0±17.7 ^{*#}	68.0±4.2 ^{*#}
Treatment	214.0±12.3	329.0±33.8	50.0±7.0

LC3: light chain 3; P62: sequestosome 1. Compared with control group, ^{*} $P<0.01$; compared with treatment group, [#] $P<0.01$.

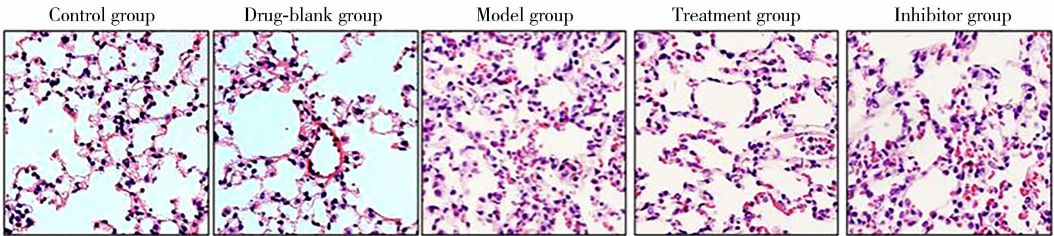


图 2 HE 染色检测肺组织病理变化

Figure 2 Detection of pathological changes in lung tissue (HE ×400)

表 2 5 组大鼠肺损伤及细胞凋亡情况比较

Table 2 Comparison of lung injury and cell apoptosis among five groups (n=6, x̄±s)

Group	Lung injury score	W/D ratio	Bax (%)	Bcl-2 (%)	Apoptotic cells
Control	0.3±0.5	4.08±0.14	100.0±7.0	100.0±3.6	1.0±0.9
Drug-blank	0.7±0.8	4.17±0.15	107.0±14.5	99.0±4.9	1.3±1.2
Model	4.6±0.8 ^{*#}	4.83±0.23 ^{*#}	284.0±25.6 ^{*#}	63.0±6.2 ^{*#}	42.5±8.2 ^{*#}
Treatment	2.5±1.0 [△]	4.42±0.15 [△]	198.0±24.8 [△]	83.0±5.3 [△]	17.0±3.4 [△]
Inhibitor	4.3±0.8	4.77±0.25	277.0±25.5	54.0±5.0	39.5±6.2

Bax: Bcl-2-associated X protein; Bcl-2: B-cell lymphoma-2; W/D: wet/dry weight. Compared with control group, ^{*} $P<0.001$; compared with treatment group, [#] $P<0.01$; compared with inhibitor group, [△] $P<0.01$.

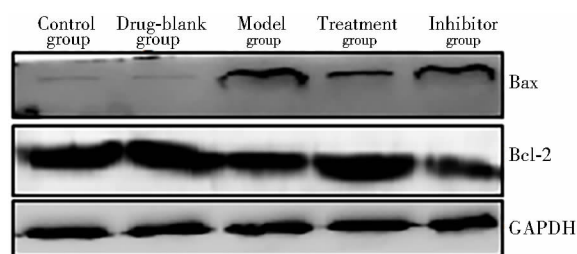


图 3 Western blotting 检测细胞凋亡相关蛋白

Figure 3 Detection of apoptosis-related proteins by Western blotting

Bax: Bcl-2-associated X protein; Bcl-2: B-cell lymphoma-2; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.

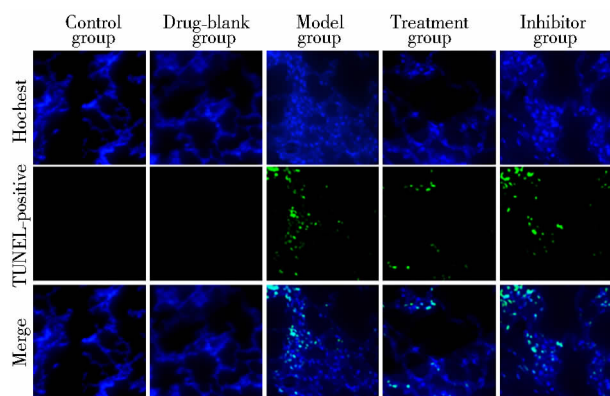


图 4 TUNEL 染色检测肺组织细胞凋亡

Figure 4 Detection of apoptotic cells in lung tissue (TUNEL ×400).

TUNEL: TdT-mediated dUTP nick-end labeling.

3 讨论

GLP-1 受体不仅表达于胰腺,也表达于胰腺外组织,包括中枢神经系统、胃肠道、心血管、肺、肾脏、淋巴细胞及间充质干细胞等组织^[3]。大量研究表明,除了调节高血糖相关代谢性疾病,其在其他疾病的发展中扮演重要作用。研究发现,激活 GLP-1 受体可以保护心脏免受缺血再灌注损伤^[9]。GLP-1 受体在肺部表达丰富^[10]。有研究报道,GLP-1 可以显著降低阻塞性肺疾病大鼠的发病率及死亡率,激活 GLP-1 受体可以显著改善急性肺损伤^[3,8,11,12]。本研究同样证实,GLP-1 激动剂可以显著减轻 LPS 介导的肺损伤,这与上述研究结果是相符的。但尽管如此,激活 GLP-1 受体减轻肺损伤的机制尚不明确。

以往研究已证实,上调细胞自噬可以显著减轻 ALI^[4]。而 GLP-1 受体对于细胞自噬的影响也有相关报道^[13]。GLP-1 类似物通过 AMPK/mTOR 途径诱导自噬,促进肝脏脂质积累^[14]。激活 GLP1 受体可能通过促进细胞自噬,减轻细胞凋亡,从而缓解 2

型糖尿病患者慢性神经病变^[15]。从基础实验到临床试验,都有数据证实基于 GLP-1 的治疗可以促进心脏代谢异常患者的细胞自噬水平^[16]。尽管如此,在肺部疾病中,GLP-1 对细胞自噬的作用尚未见研究报道。本研究结果证实激活 GLP-1 受体可以显著上调肺组织中 LC3II/I、Beclin-1 及下调 P62 表达,提示自噬水平增强,这是首次证明 GLP-1 受体对 ALI 中自噬水平有影响。细胞自噬通过清除细胞内损伤的细胞器、失调的蛋白质及异物等,从而维持细胞稳态,这对于细胞应对各种应激状态是非常关键的。为了探讨 GLP-1 受体是否通过细胞自噬减轻 ALI,本研究使用了自噬的特异性抑制剂 3MA。本研究结果表明,抑制细胞自噬可以显著抑制激活 GLP-1 受体对肺损伤及细胞凋亡的影响。

综上,激活 GLP-1 受体可以显著减轻脂多糖介导的急性肺损伤,其机制可能与其通过上调细胞自噬、进而抑制细胞凋亡有关。

【参考文献】

- [1] 蒋瑶静. 胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 对心血管疾病治疗的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2018, 45(6): 877-883. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2018.06.021.
- Jiang YJ. Advances of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in the therapy of cardiovascular diseases[J]. Fudan Univ J Med Sci, 2018, 45(6): 877-883. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2018.06.021.
- [2] 林楚曼, 林伟浩, 周蕊, 等. GLP-1 缓解非酒精性脂肪性肝病相关信号通路的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(3): 179-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.03.009.
- Lin CM, Lin WH, Zhou R, et al. The research progresses on GLP-1 related signal pathways in alleviating non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Endocrinol Metab, 2018, 38(3): 179-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.03.009.
- [3] 谷萍姣, 敖当, 唐兰芬. 利拉鲁肽对内毒素致急性肺损伤小鼠的保护作用[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(1): 17-21. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2018.01.005.
- Gu PJ, Ao D, Tang LF. Protective effects of liraglutide on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice[J]. J Trop Med, 2018, 18(1): 17-21. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2018.01.005.
- [4] Zhang Z, Wang X, Ma C, et al. Genipin protects rats against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by reinforcing autophagy[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 72: 21-30. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.03.052.
- [5] Jalewa J, Sharma MK, Gengler S, et al. A novel GLP-1/GIP dual receptor agonist protects from 6-OHDA lesion in a rat model of Parkinson's disease[J]. Neuropharmacology, 2017, 117: 238-248. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.02.013.

[6] 杨双莉. GLP-1 抑制 mTOR 通路激活自噬改善糖尿病肾脏病作用机制的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2017;1-71.
Yang SL. GLP-1 alleviated diabetic kidney disease through activation of autophagy by inhibiting mTOR signaling pathway [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2017;1-71.

[7] Li T, Liu Y, Xu W, *et al.* Polydatin mediates Parkin-dependent mitophagy and protects against mitochondria-dependent apoptosis in acute respiratory distress syndrome [J]. Lab Invest, 2019, 99(6): 819-829. DOI: 10.1038/s41374-019-0191-3.

[8] Zhu T, Li C, Zhang X, *et al.* GLP-1 analogue liraglutide enhances SP-A expression in LPS-induced acute lung injury through the TTF-1 signaling pathway [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018(8): 1-14. DOI: 10.1155/2018/3601454.

[9] Baba S, Iwasa M, Higashi K, *et al.* Antidiabetic drug alogliptin protects the heart against ischemia-reperfusion injury through GLP-1 receptor-dependent and receptor-independent pathways involving nitric oxide production in Rabbits[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 70(6): 382-389. DOI: 10.1097/FJC.000000-00000-00531.

[10] Lankat-Buttgereit B, Goke R, Fehmann H C, *et al.* Molecular cloning of a cDNA encoding for the GLP-1 receptor expressed in rat lung[J]. Exp Clin Endocrinol, 1994, 102(4): 341-347. DOI: 10.1055/s-0029-1211301.

[11] Viby NE, Isidor MS, Buggeskov KB, *et al.* Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reduces mortality and improves lung function in a model of experimental obstructive lung disease in female mice[J]. Endocrinology, 2013, 154(12): 4503-4511. DOI: 10.1210/en.2013-1666.

[12] Lim SB, Rubinstein I, Sadikot RT, *et al.* A novel peptide nanomedicine against acute lung injury: GLP-1 in phospholipid micelles[J]. Pharm Res, 2011, 28(3): 662-672. DOI: 10.1007/s11095-010-0322-4.

[13] 杨丽, 胡淑芳, 曾天舒. 利拉鲁肽对胰岛素抵抗小鼠肝脏组织自噬影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(4): 287-293. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2019.04.011.
Yang L, Hu SF, Zeng TS. The role of liraglutide on hepatic autophagy in mice models of insulin resistance[J]. Chin J Diabetes, 2019, 27(4): 287-293. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2019.04.011.

[14] He Q, Sha S, Sun L, *et al.* GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 476(4): 196-203. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.086.

[15] Candeias E, Sebastiao I, Cardoso S, *et al.* Brain GLP-1/IGF-1 signaling and autophagy mediate exendin-4 protection against apoptosis in type 2 diabetic rats[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(5): 4030-4050. DOI: 10.1007/s12035-017-0622-3.

[16] Costantino S, Paneni F. GLP-1-based therapies to boost autophagy in cardiometabolic patients: from experimental evidence to clinical trials[J]. Vascu Pharmacol, 2019, 115: 64-68. DOI: 10.1016/j.vph.2019.03.003.

(编辑: 温玲玲)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》“临床病理讨论”栏目征稿

临床病理讨论(Clinicopathological Conference, CPC)是临床实践中的一个重要环节,是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式,尤其对于一些疑难和罕见病例更为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果,一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案,使患者受益,另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路,提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论,往往是教科书上找不到的活教材,也是其他文体难以取代的好形式。

“临床病理讨论”一直以来都是本刊的一个特色栏目,深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结,旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中,我们根据广大读者和作者的建议,对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1)作者在文题下署名(而非仅在文末注明由何人整理),作者拥有本文的著作权。(2)文章正文为中文,正文前有言简意赅的中英文摘要。论文性质等同于本刊“论著”。(3)所选病例可以是疑难、罕见病例,也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例,亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。
具体格式请参考本刊近期发表的“临床病理讨论”文章。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话: 010-66936756
网址: www.mode301.cn
E-mail: zhldnqg@mode301.cn