

· 药物研究 ·

氢吗啡酮后处理对大鼠缺血-再灌注 心律失常及心肌缝隙连接蛋白 43 表达的影响*

易菁¹, 段宏伟², 高鸿¹, 曾庆繁¹, 王子君³, 王贵龙³, 刘艳秋¹

(1. 贵州医科大学附属医院麻醉科, 贵阳 550004; 2. 复旦大学附属浦东医院麻醉科, 上海 201301; 3. 贵州医科大学麻醉学院, 贵阳 550004)

摘要 目的 观察氢吗啡酮后处理对缺血-再灌注大鼠体外心肌再灌注性心律失常及心肌组织缝隙连接蛋白 43 (Cx43) 表达的影响, 并探讨其相关机制。方法 SD 大鼠 24 只, 随机分为 3 组: 对照组(C 组)、缺血-再灌注组(IR 组)和氢吗啡酮后处理组(HM 组), 每组 8 只。建立 Langendorff 体外心脏缺血-再灌注模型, 连续监测心电图和心率。分析再灌注时心律失常发生情况并评分, 采用 Western blotting 技术检测缺血-再灌注心肌 Cx43 和 Akt 信号通路蛋白的表达。结果 3 组大鼠各时点心率组间、组内比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。再灌注期间, IR 组和 HM 组的室性期前收缩数量和再灌注心律失常评分差异无统计学意义($P>0.05$); 与 IR 组比较, HM 组发生室速和室颤的大鼠数更少, 再灌注时心律失常的持续时间更短($P<0.05$)。与 C 组比较, IR 组 Akt 的表达差异无统计学意义($P>0.05$), HM 组的 Akt 表达上调, IR 组和 HM 组心肌 Cx43 的表达均下调; 与 IR 组比较, HM 组心肌 Akt 和 Cx43 的表达均上调($P<0.05$)。结论 氢吗啡酮后处理抑制大鼠心肌缺血-再灌注损伤诱发的心律失常机制与其激活 Akt 信号通路后上调心肌 Cx43 表达有关。

关键词 氢吗啡酮; 心律失常; 损伤; 心肌再灌注; 缝隙连接蛋白 43

中图分类号 R971.2; R965

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)01-0009-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.01.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Effect of Hydromorphone Post-treatment on the Reperfusion Arrhythmia and the Expression of Myocardial Cx43 During Ischemia-Reperfusion in Isolated Rat Hearts

YI Jing¹, DUAN Hongwei², GAO Hong¹, ZENG Qingfan¹, WANG Zijun³, WANG Guilong³, LIU Yanqiu¹ (1. Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Department of Anesthesiology, the Affiliated Pudong Hospital of Fudan University, Shanghai 201301, China; 3. School of Anesthesiology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)**ABSTRACT Objective** To investigate the effect of hydromorphone postconditioning on the reperfusion arrhythmia and the expression of myocardial connexin 43 (Cx43) during ischemia-reperfusion in isolated rat hearts and its mechanism.**Methods** The SD rats ($n=24$) were randomly divided into three groups: control group (group C, $n=18$), ischemia-reperfusion group (group I/R, $n=8$), hydromorphone post-treatment group (group HM, $n=8$). The langendorff heart or isolated perfused heart assay was established. The heart rate (HR) and ECG during the whole experiment period were recorded. And the reperfusion arrhythmia during the period of reperfusion were detected by ECG. The expression of Akt and Cx43 protein were detected by Western blotting technique.**Results** Although the HR at different time points and the reperfusion arrhythmia score of three groups were not statistically significant ($P>0.05$), the duration of reperfusion arrhythmia of group HM was significantly shorter than that of group IR, and the incidence of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in group HM were also less than that in group IR ($P<0.05$). When Akt expression level in group IR was compared with group C, there was no significant differences ($P>0.05$), but Akt expression level in group HM was obviously increased; Cx43 expression level in group IR and group HM were both significantly reduced. While compared with the group IR, Cx43 expression level in group HM was significantly increased ($P<0.05$).**Conclusion** The mechanism by which hydromorphone post-treatment inhibits reperfusion arrhythmia induced by myocardial IR is associated with up-regulated expression of myocardial Cx43 after activation of Akt signaling pathway during ischemia-reperfusion in isolated rat hearts.**KEY WORDS** Hydromorphone; Arrhythmia; Injury, myocardial reperfusion; Connexin 43

缝隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 是构成心肌缝隙连接的主要结构蛋白, 除加强细胞间机械连接作用外, 其具有的电化学耦联作用更与心肌电活动密切相关^[1-2]。心肌缺血-再灌注损伤时 Cx43 的改变可

增加心律失常的发生风险^[3], 抑制 Cx43 的相应改变是目前治疗心肌缺血-再灌注损伤的新靶点^[4]。蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 是 PI3K/Akt 信号通路的关键酶, 它的激活具有调节和稳定 Cx43 通道功

能^[5-6]。研究表明,阿片受体的激活能通过 PI3K/Akt 信号通路发挥抑制心肌缺血-再灌注损伤的保护作用^[7-9]。氢吗啡酮(hydromorphone, HM)是一种半合成的阿片受体激动药,具有起效快、镇痛作用强、作用时间长以及不良反应少等特点^[10]。本研究的目的是观察 HM 后处理是否能改善心肌缺血-再灌注时心律失常的发生及其与 Akt 和 Cx43 蛋白表达的关系,以此探讨其保护心肌组织的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 成年雄性 SD 大鼠 24 只,清洁级,体重 280~360 g,2~3 个月龄,由贵州医科大学动物实验中心提供,实验动物生产许可证号:SCXK(黔)2012-0001。昼夜 12 h 交替饲养,食水不限。本实验经过贵州医科大学动物伦理委员会审核(No.1702252)且整个实验流程遵照相应的伦理法规。

1.2 药物与试剂 肝素注射液(江苏万邦生化医药股份有限公司,批号:51703111),戊巴比妥钠粉剂(Merck,批号:P11011),HM 注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批号:H20120100),小鼠 Akt 单克隆抗体(Cell Signaling Technology 公司,批号:0003),二硅喹甲酸(bicinchoninic acid,BCA)蛋白浓度测定试剂盒(Thermo Scientific,批号:MK164230),聚偏二氟乙烯(poly-vinylidene fluoride, PVDF)膜(Millipore,批号:K2NA8343BK),电化学发光底物液(Bio-rad 公司,批号:102030693),兔 Cx43 多克隆抗体(英国 Abcam 公司,批号:ab11370)。小鼠甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)(批号:bsm-0978M),HRP 标记羊抗兔二抗(批号:bs-0295G-HRP),HRP 标记羊抗小鼠二抗(批号:BA1050)均由北京博奥森生物技术有限公司提供。

1.3 仪器与设备 BL-420F 型生物机能实验系统(成都泰盟软件有限公司),Langendorff 灌注装置(上海奥尔科特生物科技有限公司),普通冰箱和-80℃冰箱(合肥美菱股份有限公司,型号分别为 BCD-193LC 和

DW-HW138),Allegra X-30R 型台式高速冷冻离心机(美国贝克曼库尔特公司),ELX800 UV 型全自动酶标仪(美国 Bio-Tex 器械有限公司),ChemiDoc™ MP Imaging System 多功能智能型凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司)。

1.4 Langendorff 模型制备 经腹腔注射 3% 肝素 3125 U·kg⁻¹抗凝,给药 20 min 后腹腔注射 2% 戊巴比妥钠 60 mg·kg⁻¹麻醉,待麻醉充分起效后迅速开胸取出心脏^[11],置于 4℃ K-H 液(成分:120 mmol·L⁻¹ NaCl、4.5 mmol·L⁻¹ KCl、1.25 mmol·L⁻¹ CaCl₂、1.2 mmol·L⁻¹ MgCl₂·6H₂O、1.2 mmol·L⁻¹ KH₂PO₄、20 mmol·L⁻¹ NaHCO₃、10 mmol·L⁻¹ C₆H₁₂O₆,pH 值=7.4)中修剪并显露主动脉,随后用丝线将主动脉固定于 Langendorff 灌注装置上,以 95% O₂-5% CO₂饱和的 K-H 液进行恒温(37.0±0.5)℃、恒压(8.65 kPa)、非循环式逆行灌注,整个过程 2 min 内完成并保证主动脉插管离主动脉瓣的距离>2 mm。其中,平衡灌注末心率<180 次·min⁻¹者予以排除。

1.5 实验分组和处理 成功建立 Langendorff 体外心脏灌注模型后,采用随机数字表法分为 3 组($n=8$):对照组(C 组)、缺血-再灌注组(IR 组)、HM 后处理组(HM 组)。于 37℃ K-H 液平衡灌注 20 min 以恢复心脏自主功能稳定,随后除 C 组继续灌注 120 min 外,IR 组和 HM 组均模拟体外循环过程建立全心停灌 60 min 再灌注 60 min 的模型。其中 HM 组再灌注初期灌注含 4.1 ng·mL⁻¹ HM 的 K-H 液 10 min,然后再灌注 K-H 液 50 min。HM 的剂量参考心脏手术后患者自控镇痛半数有效量(ED₅₀)稳态血药浓度^[12]。

1.6 再灌注心律失常的记录与评价 于心外膜心尖和右心房处安置记录电极,主动脉根部安置参考电极,设置 ECG 的时间常数 0.1 s、增益 1 mV、频率 100 Hz,扫描速度 250.00 ms/div。记录 ECG 中再灌注心律失常的发生情况,参照 Lambeth 会议制定标准进行评分^[13]:0 分,小于 50 个室性期前收缩;1 分,大于 50 个室性期前收缩;2 分,1~5 次室性心动过速(室速);3 分,大于 6 次室速;4 分,自发终止的心室颤动(室颤)或一次顽固性室颤;5 分,2~5 次顽固性室颤;6 分,大于 5 次顽固性室颤。分别记录平衡灌注 20 min(t_0),再灌注 10,25,45,60 min(t_1 、 t_2 、 t_3 、 t_4)的 HR 和再灌注初期心律失常时间(再灌注即可至完全恢复正常自主心率的时间)以及再灌注期间总的心律失常时间(整个再灌注期间的心律失常时间)(Time1、Time2)。

1.7 心肌组织 Akt、Cx43 蛋白检测 再灌注末,分离左心室组织于-80℃冰箱冻存备用。随后采用

收稿日期 2017-11-14 修回日期 2017-12-30

基金项目 * 贵阳市科技计划项目(筑科合同[2015]001)社 31 号);贵州省科技厅联合基金资助项目(黔科合 LH 字[2015]7424 号);贵州省麻醉学专业学位研究生工作站(黔教研合 JYSZ 字[2015]006)

作者简介 易菁(1991-),女,四川内江人,硕士,主要从事麻醉与心肌电生理方面的研究。ORCID:0000-0001-9868-6538。E-mail:1650514763@qq.com。

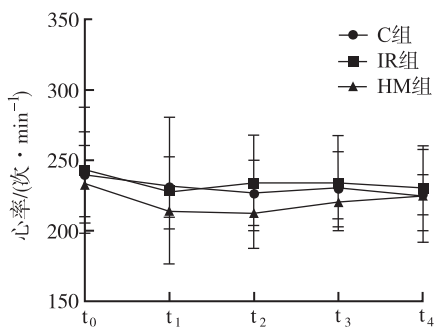
通信作者 高鸿(1965-),男,贵州正安人,教授,博士生导师,硕士,主要从事麻醉药物对心脏电生理和麻醉药物对记忆提取和认知功能障碍方面的研究。E-mail:2169617@qq.com。

Western blotting 技术检测 Akt 和 Cx43 蛋白表达。具体步骤如下:于低温下提取左心室心肌组织总蛋白,采用 BCA 法进行蛋白定量,100 ℃ 变性 5 min。每泳道上样蛋白 30 μg,经 10% 分离胶电泳后采用半干转膜法转至 PVDF 膜上,TBST 洗膜 3×5 min;封闭液室温封闭 1.5 h,TBST 洗膜 3×5 min;一抗室温孵育 0.5 h 后 4 ℃ 孵育过夜(Akt 抗体,1:2000;Cx43 抗体,1:8000;GAPDH 抗体,1:800),TBST 洗膜 3×10 min;HRP 标记二抗(羊抗兔二抗,1:8000;羊抗小鼠二抗,1:10 000)室温孵育 1 h,TBST 洗膜 3×10 min,加入 ECL 底物液(A 液:B 液=1:1)显影并用 ChemiDoc MP Imaging System 多功能智能型凝胶成像系统扫描,最终以目的蛋白与内参 GAPDH 灰度比值表示目的蛋白的相对表达水平。

1.8 统计学方法 采用 SPSS17.0 版统计学软件进行分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间均数比较采用单因素方差分析,两两均数比较用 LSD 检验;组内不同时点的均数比较用单因素重复方差分析,两两均数比较用 LSD 检验或 Bonferroni 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠不同时点心率的变化 3 组大鼠各时点心率组间、组内比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。



t₀: 平衡灌注 20 min; t₁、t₂、t₃、t₄: 再灌注 10, 25, 45, 60 min

图 1 3 组大鼠各时点心率比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

t₀: balance perfusion for 20 min; t₁、t₂、t₃、t₄: reperfusion of 10, 25, 45, 60 min

Fig.1 Comparison of the heart rate among three groups of rats at different time points($\bar{x} \pm s, n=8$)

2.2 大鼠体外缺血-再灌注心律失常的情况 大鼠体外缺血-再灌注心律失常的情况见表 1。再灌注期间,IR 组和 HM 组的室性期前收缩数量和再灌注心律失常评分组间差异无统计学意义($P > 0.05$);与 IR 组比

较,HM 组室速和室颤发生大鼠数更少,再灌注初期心律失常时间和再灌注期间总的心律失常时间均显著减少($P < 0.05$)。

2.3 3 组心肌组织中 Akt 和 Cx43 蛋白相对表达量比较 与 C 组比较,IR 组 Akt 的表达差异无统计学意义($P > 0.05$),HM 组的 Akt 的表达上调,IR 组和 HM 组心肌 Cx43 的表达均下调($P < 0.01$);与 IR 组比较,HM 组心肌 Akt 和 Cx43 的表达均上调($P < 0.05$)。见图 2。

3 讨论

再灌注心律失常常见于心肌梗死后的冠状动脉再通治疗和心脏外科手术治疗,它是心肌缺血-再灌注损伤的特征性表现之一,同时也是心肌再灌注治疗成功的标志^[14-15]。再灌注心律失常是心肌梗死和细胞凋亡的早期临床症状,其常发生于心肌缺血-再灌注即刻,持续 5~30 min^[16],可诱发血流动力学紊乱甚至心源性猝死^[15]。研究表明,缝隙连接无论是结构还是功能上的改变均能降低心肌细胞间电传导速率和增加传导异质性,从而增加折返性心律失常的发生率^[1]。Cx43 是构成心室肌缝隙连接的主要结构蛋白,心肌缺血时 Cx43 蛋白表达的下降与室性心动过速等室性心律失常的发生和持续时间有关^[17]。研究表明,阿片类药物具有缓解心肌 Cx43 蛋白表达减少,降低缝隙连接蛋白通透性和减少再灌注心律失常发生的作用^[8-9,18]。本研究结果显示,IR 组和 HM 组较 C 组心肌 Cx43 表达下调,再灌注时均发生再灌注心律失常;但 HM 组较 IR 组心肌 Cx43 表达上调,再灌注心律失常的持续时间更短,发生的大鼠更少,提示 HM 后处理抑制大鼠再灌注心律失常的机制与其抑制缺血-再灌注心肌 Cx43 蛋白表达下调有关。

PI3K/Akt 信号通路介导了阿片类药物后处理的心肌保护作用,心肌缺血-再灌注过程中 PI3K/Akt 信号通路的激活可以抑制线粒体转换通透孔的开放、缓解细胞代谢障碍以及降低再灌注心律失常的发生^[8-9,19]。Akt 是 PI3K/Akt 信号通路的关键酶,它的激活具有调节和稳定 Cx43 通道功能^[5-6]。本研究结果显示,HM 后处理能显著增加缺血-再灌注心肌组织 Akt 蛋白的表达,并缓解心肌缺血-再灌注损伤引起的 Cx43 蛋白表达下调,提示 HM 后处理可能通过激活 PI3K/Akt 信号通道改善心肌缺血-再灌注时 Cx43 蛋白表达的下调。研究表明,阿片受体激动剂缓解低氧复氧时心肌细胞的损伤可能与阿片受体激活 PI3K/Akt 信号通路减少心肌细胞凋亡和乳酸脱氢酶释放有关,但 PI3K 信号通路阻断剂的应用可以逆转以上的保护作用^[7]。此外,DUNN 等^[6]的研究表明,Akt 蛋白

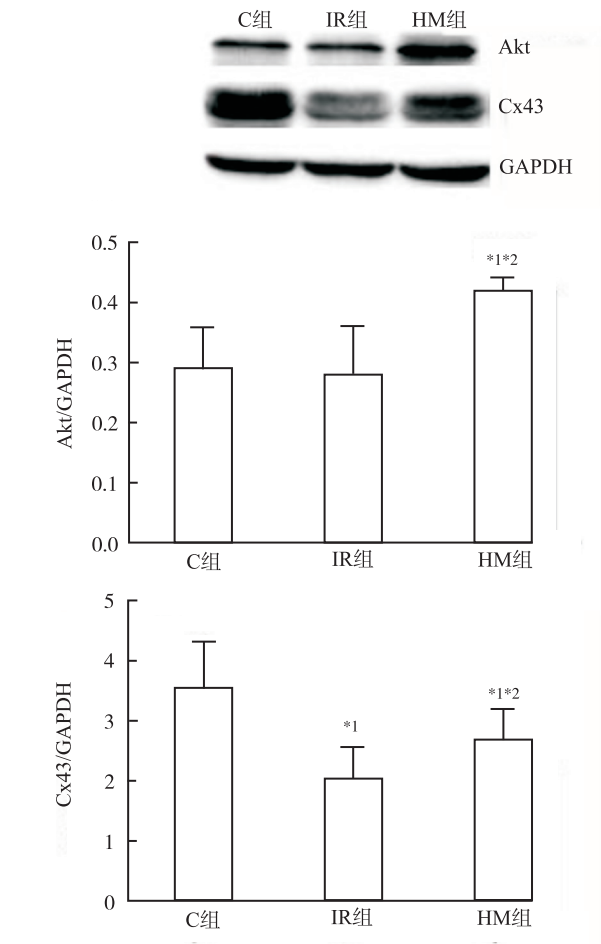
表 1 2 组大鼠再灌注心律失常比较

Tab.1 Comparison of the reperfusion arrhythmia between two groups of rats

$\bar{x}\pm s, n=8$

组别	室性期前收缩/ 次	室速	室颤	评分/ 分	再灌注初期	再灌注期间总的
		只			心律失常时间	心律失常时间
					min	
IR 组	21.00±16.69	3	1	1.13±1.46	6.01±2.10	6.65±1.06
HM 组	24.00±16.15	1	0	1.00±1.67	2.21±2.37 ^{*1}	3.17±2.73 ^{*1}

与 IR 组比较, ^{*1} $P<0.05$
Compared with group IR, ^{*1} $P<0.05$



与 C 组比较, ^{*1} $P<0.05$; 与 IR 组比较, ^{*2} $P<0.05$

图 2 3 组大鼠心肌组织中 Akt 和 Cx43 蛋白相对表达量比较

Compared with group C, ^{*1} $P<0.05$; Compared with group IR, ^{*2} $P<0.05$

Fig.2 Comparison of relative protein expression of Akt and Cx43 in isolated hearts among three groups of rats

维持 Cx43 蛋白稳定的机制可能与其通过调控细胞的存活和生长影响 Cx43 通道的大小和功能有关。

值得注意的是,本研究模拟的是体外循环心肌缺血-再灌注过程,为了排除神经体液等因素的影响,采

用的是 Langendorff 体外大鼠心脏缺血-再灌注模型,实验过程并未结扎冠状动脉且应用了 Thomas 停跳液和低温保护措施。以上因素也许是 IR 组和 HM 组再灌注心律失常评分和室性期前收缩数量差异无统计学意义,且 RA 以不同程度的传导阻滞和室性期前收缩为主的原因。同时,参照体外循环心肌缺血的时间(约 60 min)和再灌注心肌损伤高峰时间(再灌注 30 ~ 60 min)^[19],本研究心肌缺血-再灌注时间分别为停灌 60 min 再灌注 60 min。此外,由于本研究预实验的结果显示再灌注心律失常主要发生在再灌注后 10 min 之内,但随着灌注时间延长,心肌损伤加重,再灌注后期依然存在间隔的持续时间长短不一的心律失常发生,所以本研究分别记录了再灌注初期心律失常时间和再灌注期间总的心律失常时间。

综上所述, HM 后处理可通过 PI3K/Akt 信号通道有效缓解缺血-再灌注损伤模型大鼠心肌组织 Cx43 蛋白表达的下调,为阐明 HM 后处理改善再灌注心律失常的机制提供实验依据。除心肌细胞 Cx43 通道的结构和功能状态外,活性氧物质的生成以及离子通道功能状态等因素均能影响再灌注心律失常的发生,在以后的研究中需要进一步探讨 HM 是否可通过其他作用机制改善再灌注心律失常的发生。

参考文献

[1] TSE G, YEO J M. Conduction abnormalities and ventricular arrhythmogenesis; the roles of sodium channels and gap junctions [J]. IJC Heart Vasc, 2015, 9(12): 75-82.
[2] DESPLANTEZ T. Cardiac Cx43, Cx40 and Cx45 coassembly: involvement of connexins epitopes in formation of hemichannels and Gap junction channels [J]. BMC Cell Biol, 2017, 18(Suppl 1): 3.
[3] MICHELA P, VELIA V, ALDO P, et al. Role of connexin 43 in cardiovascular diseases [J]. Eur J Pharm, 2015, 768(12): 71-76.
[4] SCHULZ R, GÖRGE P M, GÖRBE A, et al. Connexin 43 is an emerging therapeutic target in ischemia/reperfusion injury, cardioprotection and neuroprotection [J]. Pharmacol

- Therap, 2015, 153(9):90-106.
- [5] BATRA N, RIQUELME M A, BURRA S, et al. Direct regulation of osteocytic connexin 43 hemichannels through AKT kinase activated by mechanical stimulation [J]. J Biol Chem, 2014, 289(15):10582-10591.
- [6] DUNN C A, SU V, LAU A F, et al. Activation of Akt, not connexin 43 protein ubiquitination, regulates gap junction stability [J]. J Biol Chem, 2012, 287(4):2600-2607.
- [7] DOU M, WU H, ZHU H, et al. Remifentanyl preconditioning protects rat cardiomyocytes against hypoxia-reoxygenation injury via delta-opioid receptor mediated activation of PI3K/Akt and ERK pathways [J]. Eur J Pharm, 2016, 789(8):395-401.
- [8] MASLOV L N, KHALIULIN I, OELTGEN P R, et al. Prospects for creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists [J]. Med Res Rev, 2016, 36(5):871-923.
- [9] JOHN P, HEADRICK L E S H. Opioid receptors and cardioprotection - 'opioidergic conditioning' of the heart [J]. Br J Pharm, 2015, 2(17):2026-2050.
- [10] MURRAY A, HAGEN N A. Hydromorphone [J]. J Pain Symp Mana, 2005, 29(5):57-66.
- [11] 王小晓, 王幼平, 余海滨, 等. 大鼠 Langendorff 离体心脏灌流模型的制备经验及其影响因素分析 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6):184-186.
- [12] JELEAZCOV C, IHMSEN H, SAARI T I, et al. Patient-controlled analgesia with target-controlled infusion of hydromorphone in postoperative pain therapy [J]. Anesthesiology, 2016, 124(1):56-68.
- [13] CURTIS M J, WALKER M J. Quantification of arrhythmias using scoring systems: an examination of seven scores in an *in vivo* model of regional myocardial ischaemia [J]. Cardiovasc Res, 1988, 22(9):656-665.
- [14] DE HERT S, MOERMAN A. Myocardial injury and protection related to cardiopulmonary bypass [J]. Best Practice Res Clin Anaesth, 2015, 29(2):137-149.
- [15] DE JONG J S S G, MARSMAN R F, HENRIQUES J P S, et al. Prognosis among survivors of primary ventricular fibrillation in the percutaneous coronary intervention era [J]. Am Heart J, 2009, 158(3):467-472.
- [16] OSMANCIK P P, STROS P, HERMAN D. Inhospital arrhythmias in patients with acute myocardial infarction - the relation to the reperfusion strategy and their prognostic impact [J]. Acute Card Care, 2008, 10(1):15-25.
- [17] KANNO S, SAFFITZ J E. The role of myocardial gap junctions in electrical conduction and arrhythmogenesis [J]. Cardio Pathol, 2001, 10(4):169-177.
- [18] MIURA T, YANO T, NAITOH K, et al. Opioid receptor activation before ischemia reduces gap junction permeability in ischemic myocardium by PKC-mediated phosphorylation of connexin 43 [J]. AJP: Heart Circul Physiol, 2007, 293(3):H1425-H1431.
- [19] TU I, YEN H D, CHENG H, et al. Baicalein protects chicken embryonic cardiomyocyte against hypoxia-reoxygenation injury via μ - and δ - but not κ -opioid receptor signaling [J]. Eur J Pharm, 2008, 588(2/3):251-258.

2019 年《医药导报》各期药物专栏要目

- | | | | |
|--------|---------------|--------|--------------|
| 第 1 期 | 药物警戒和安全用药专栏 | 第 2 期 | 化学药物晶型研究专栏 |
| 第 3 期 | 呼吸科和结核病用药专栏 | 第 4 期 | 民族药物专栏 |
| 第 5 期 | 儿科疾病药物治疗专栏 | 第 6 期 | 麻醉科用药专栏 |
| 第 7 期 | 药品一致性评价专栏 | 第 8 期 | 抗肿瘤免疫治疗专栏 |
| 第 9 期 | 中药药理研究专栏 | 第 10 期 | 精神科和心理疾病用药专栏 |
| 第 11 期 | 内分泌和代谢性疾病用药专栏 | 第 12 期 | 皮肤性病用药专栏 |

若投专栏稿件, 请至少在该期出版前 8 个月将稿件通过《医药导报》杂志官方网站 (www.yydbzz.com) 在线投稿系统投稿, 以便及时送审和处理稿件。谢谢!