

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00088

• 综 述 •

严重烧伤胰岛素抵抗与胰岛素受体后信号转导缺陷

潘博涵, 常 菲, 路 卫*

第二军医大学长海医院烧伤科, 上海 200433

[摘要] 严重烧伤、创伤后可引起胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)。IR导致代谢紊乱, 血糖异常升高, 对常规剂量胰岛素治疗效果不显著。长期大剂量的胰岛素治疗, 有时会出现低血糖, 危及患者生命安全, 使病情变得复杂, 不利于临床治疗。目前, IR的发生机制尚未完全明确, 本文对严重烧伤后IR的受体后信号转导机制及其影响因素的研究作一综述。

[关键词] 烧伤; 胰岛素抵抗; 受体后信号转导; 胰岛素受体

[中图分类号] R 644 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)01-0088-04

Insulin resistance and deficiency of post-receptor signal transduction after severe burns

PAN Bo-han, CHANG Fei, LU Wei*

Department of Burns, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Severe burns and trauma can lead to insulin resistance (IR), which is associated with the metabolic disorder and hyperglycemia, and routine insulin treatment yield no noticeable outcome. However, long time big-dose insulin treatment can sometimes cause hypoglycemia, threatening the life of patients and making the condition more complicated to treat. By now, the mechanism of IR is not yet clearly understood. This article reviews the recent researches about the post-receptor signal transduction mechanism of IR after severe burns and its influencing factors.

[Key words] burns; insulin resistance; post-receptor signal transduction; insulin receptor

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(1): 88-91]

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)指胰岛素在促进组织细胞摄取和利用葡萄糖时, 正常剂量的胰岛素产生低于正常生物效应的一种状态。严重烧伤患者渡过休克期进入高代谢期后, 通常会现糖代谢紊乱和IR, 表现为难以控制的持续性血糖异常升高、糖耐量异常、常规剂量的胰岛素治疗效果不显著。大剂量使用胰岛素会抑制自身胰岛素正常分泌, 加重IR, 不利于患者的长期治疗, 并且有低血糖事件出现, 危及患者生命安全, 增加了大面积严重烧伤患者的临床救治难度。烧伤患者不论伤前是否存在IR和(或)糖尿病, 在伤后均可出现明显的IR, 因此遗传因素引起的受体突变对烧伤后IR并不起主要作用。严重烧伤后, IR受到受体前、受体水平及受体后3个环节影响。有关烧创伤后早期动物模型研究表明, 烧伤早期胰岛素含量明显升高, 胰岛素受体最大结合容量及亲和力无明显改变, 而胰岛素敏感性却显著下降^[1-3], 上述改变均提示受体后信号转导缺陷可能是导致IR发生的主要原因。

1 胰岛素受体及受体底物

胰岛素受体(insulin receptor, InsR)广泛分布于全身各组织细胞膜, 是受体酪氨酸激酶家族的成员, 在胰岛素信号

传递上发挥关键作用。胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)主要连接InsR和多种效应分子, 从而介导细胞对胰岛素的反应, 在胰岛素胞内信号转导中占据了中心地位, 是胰岛素多种生物调节作用的中间体。目前已发现至少6个IRS家族成员: IRS-1、IRS-2、IRS-3、IRS-4、IRS-5/DOK4和IRS-6/DOK5, 它们具有共同的结构特征, 但功能有所不同。在胰岛素信号转导过程中起主要作用的是IRS-1和IRS-2, 两者在功能上存有互补。基因剔除研究显示, 纯合性突变鼠IRS-1^{-/-}和IRS-2^{-/-}均出现IR, 但两者程度不同, 呈现明显的组织选择性与特异性; IRS-1主要作用于骨骼肌, 而IRS-2则广泛作用于肝、肌、脂肪细胞, 即IRS-1去基因小鼠所致的IR主要为外周抵抗, 而IRS-2去基因小鼠既导致外周抵抗, 又导致肝脏抵抗^[4-5]。骨骼肌中IRS-2并非胰岛素刺激葡萄糖转运必需的受体底物, 因此, 由IRS-2引起的外周IR可能是继发于细胞功能的改变, 影响了胰岛素的正常分泌方式。

2 胰岛素信号转导通路

受体后信号转导是IR产生的关键, 包括信号转导障碍、糖转运系统障碍和细胞内代谢紊乱等。它们相互影响, 共同

[收稿日期] 2010-06-20 **[接受日期]** 2010-12-03

[基金项目] 国家自然科学基金(30872684). Supported by National Natural Science Foundation of China (30872684).

[作者简介] 潘博涵, 硕士生. E-mail: cppanko@sina.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81870230, E-mail: luweismmu@yahoo.com.cn

构成复杂的网络系统,参与 IR 的发生发展。当胰岛素与受体结合后,InsR 的 β 亚基发生自身磷酸化,并可对其下游的 IRS 特定酪氨酸残基进行磷酸化。酪氨酸磷酸化后的 IRS 为下游信号转导通路的信号分子提供停泊位点(docking site),便于具有酪氨酸磷酸酶活性的 InsR 对相应信号分子进行磷酸化进而激活各条信号转导通路。因而 IRS 在胰岛素信号转导通路中发挥了类似节点的作用。已发现的胰岛素信号转导通路有 3 条:(1) 磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)通路;(2) CAP/Cb1/TC10 通路(casitas B 系淋巴瘤因子,Cb1;Cb1 相关蛋白,CAP)通路;(3) 丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)通路。其中与糖类代谢有关的主要是 PI3K 通路和 Cb1、CAP 通路。3 条通路均通过 IRS 发挥作用。MAPK 通路主要与蛋白质合成、基因转录有关^[6]。

3 受体后信号转导障碍影响因素

在严重烧伤、创伤和严重感染后,IR 发生的影响因素众多,炎性介质和脂源性细胞因子等都可对 IR 产生不同程度的影响^[7]。炎性介质和脂源性细胞因子之间存在重叠,部分脂源性细胞因子本身就是炎性介质(如 TNF- α),炎性介质又可促进脂源性细胞因子的释放,如游离脂肪酸(FFA)^[8]。脂源性细胞因子和炎性介质均可以干扰糖代谢的 2 个限速步骤,即组织对葡萄糖的摄取和利用,参与 IR 的发生。Morino 等^[9]利用磁共振波谱法在糖尿病研究中证实了上述观点。炎性介质是 IR 的一个诱因,IR 也可引起炎症反应,IR 还会促使炎症恶化引起一系列机体内环境的改变^[10]。

3.1 TNF- α TNF- α 是导致 IR 的主要炎性介质,可由多种组织细胞产生,其中脂肪细胞是其重要来源。相关研究表明,TNF- α 可使 FFA 升高而导致肥胖和 IR,且在 IR 动物和 2 型糖尿病(T2DM)患者中 TNF- α mRNA 表达和蛋白浓度明显升高^[11-12],其作用机制尚不清楚。TNF- α 可以通过以下几种机制促使 IR 的发生:(1) 抑制脂肪细胞的分化过程,刺激 FFA 产生和释放,促进脂类代谢产物在细胞内的积聚,间接诱导 IR;(2) 体内 TNF- α 水平升高,可抑制组织细胞 GLUT4 的表达,从而抑制糖摄取和氧化利用,诱发 IR^[13-14];(3) 通过促进各种炎性介质的产生,扩大炎症反应,直接或间接地引起 IR 的发生;(4) 激活细胞信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling,SOCS)家族,从而抑制胰岛素信号转导通路;(5) TNF- α 可影响受抑制性 κ B 激酶- β (IKK- β) 的调控,后者不仅能够激活核因子 κ B(NF- κ B)从而介导多种炎症因子的产生,还可直接作用于胰岛素下游信号分子使之失活。TNF- α 具有抑制 IRS-1 酪氨酸磷酸化的作用,影响胰岛素信号转导。另外,TNF- α 具有抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能,胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能下降是胰岛功能衰竭的表现,是烧伤后多器官功能障碍综合征(MODS)重要组成部分。TNF- α 为持续“乳酸循环”提供原始动力,在烧伤高代谢水平中发挥重要作用。

3.2 IL-6 IL-6 作为另一炎性介质与 IR、肥胖及糖尿病有很大的相关性,在炎症反应早期,少量 IL-6 促进胰岛素产生,导致高胰岛素血症;在炎症反应晚期,IL-6 抑制胰岛素产生,从而促进糖尿病的发生和发展。SOCS 家族能抑制胰岛素的

信号转导,部分认为 IL-6 通过 SOCS-3 干扰胰岛素信号转导通路,参与 IR 的发生;但有报道认为 IL-6 可通过 AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)增加体内葡萄糖利用,在体外可增加 FFA 氧化、GLUT4 向细胞膜转位及葡萄糖的转运。在中枢神经系统,IL-6 却表现出相反的作用,IL-6 更偏向于增加能量消耗^[15]。

3.3 游离脂肪酸(FFA) FFA 代谢异常在 IR、高胰岛素血症、T2DM 等发病过程中起重要作用,是导致 IR 的决定性因素之一^[16]。FFA 的升高在葡萄糖耐量异常(IGT)时期已经存在,而且 FFA 与 IR 密切相关。循环中高浓度的 FFA(包括 DAG 等)通过降低胰岛素引起的 PI3K 活化,介导了 IR 的发生。在不同组织中 FFA 作用略有不同。在脂肪组织中高浓度的 FFA 可抑制脂蛋白脂肪酶对循环中 FFA 的清除。在肝脏中 FFA 为合成三酰甘油、极低密度脂蛋白(VLDL)以及糖异生提供了丰富的原料,减少了肝脏对胰岛素的清除,并促进肝脏合成纤维蛋白原和 PAI-1。IR 发生在骨骼肌,被称为外周 IR,肌肉组织是葡萄糖代谢的重要组织。肌肉中 FFA 和葡萄糖作为能量供给者时相互竞争,前者通过抑制丙酮酸脱羧酶活性,增加 NADH/NAD⁺ 和乙酰辅酶 A/辅酶 A(aCoA/CoA)比例引起葡萄糖摄取减少;Strålfors 等课题组^[17-18]则认为肌细胞内脂类代谢产物的增加,最终都是通过激活丝氨酸蛋白激酶如 PKC 和 IKK- β 来实现,而这些丝氨酸蛋白激酶是组织炎症反应的关键性信号分子,干扰葡萄糖转运,参与了 IR 的发生。此外肌细胞内增加的 DAG 和 aCoA 可激活炎症因子 PKC- θ ,进而对 IRS-1 丝氨酸残基磷酸化,抑制酪氨酸磷酸化水平,降低 PI3K 活性,最终减少了葡萄糖的摄取^[19]。

3.4 瘦素(leptin) 瘦素是一种脂源性激素,由肥胖基因(ob 基因)产生,除对摄食和能量平衡具有重要的调节作用外,与 IR 的形成也关系密切。胰岛素与瘦素之间存在双向作用,胰岛素是调节瘦素基因表达的重要因素,胰岛素促进脂肪瘦素合成。瘦素又抑制胰岛素的分泌,并抑制前胰岛素 mRNA 的表达,降低胰岛素启动子转录活性。同时瘦素对脂肪分解作用本身已造成 IR;另外瘦素受体基因突变、瘦素信号转导通路缺陷都产生 IR、瘦素抵抗,破坏了脂肪-胰岛素轴的反馈调节系统。IR 与瘦素抵抗二者关系密切^[20]。瘦素抵抗肥胖者中 ob 基因表达增强,血浆瘦素浓度较非肥胖者高,却不能发挥正常生理作用。目前瘦素抵抗的机制尚不明确,可能与瘦素促进脂肪细胞的分解,增加 FFA 浓度有关。

3.5 脂联素(adiponectin, APN) 脂联素是新发现的由脂肪组织特异性分泌的一种细胞因子,在 T2DM、IR 的发生发展中起重要作用。资料显示糖尿病、IR、肥胖患者的脂联素水平较低^[21]。脂联素在血浆中以较高的水平循环,其浓度为 5~30 g/ml,约占总血浆蛋白的 0.01%,在 IR 状态下,血浆脂联素水平下降。血浆脂联素浓度与空腹胰岛素浓度、葡萄糖耐量负相关,与胰岛素敏感性正相关。脂联素是一种胰岛素增敏性激素,脂联素缺乏可引起 IR。脂联素通过增加骨骼肌脂肪酸的氧化,抑制肝脏糖异生,从而改善 IR。

3.6 PI3K 通路 PI3K 通路被激活后,处于 IRS 后的信号分子 PI3K 作为第二信使激活下游的磷脂酰肌醇依赖激酶 1

(PKD1),后者对蛋白激酶 B(PKB/AKT)和非典型蛋白激酶 $C\zeta/\lambda$ (aPKC ζ/λ)进行磷酸化并激活它。激活的 PKB/AKT 和 aPKC ζ/λ 都可促进 GLUT4 向细胞膜转位,增加对葡萄糖的摄取。因此,PI3K 是胰岛素信号向调节糖代谢方向传递的关键蛋白。多种致 IR 物质,如 TNF- α 、FFA 等可影响 PI3K 的活性,说明 PI3K 是这些物质导致 IR 的中介分子之一^[22]。此外,激活的 PKB/AKT 可对糖原合成酶激酶-3 (GSK-3)特定丝氨酸残基进行磷酸化使之失活,使糖原合成酶处于活性状态促进糖原合成;下调磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶(PEPCK)基因,抑制糖异生;上调脂肪酸合成相关基因影响脂肪代谢,通过哺乳动物雷帕霉素位点(mTOR)促进蛋白质合成,间接增加组织对葡萄糖的利用,实现对糖代谢的间接调控。

4 糖转运系统障碍

胰岛素与受体结合所介导的信号传递及一系列受体后机制可能是应激和多种疾病所致 IR 的关键所在,葡萄糖转运是细胞糖摄取的一个限速步骤,而转入细胞内的糖代谢也是限速步骤,其受体后缺陷最有可能构成 IR 的基础。在大多数情况下,葡萄糖主动转运载体主要由 GLUT1、GLUT4 来介导。研究证明,IR 时 GLUT4 mRNA 及其转录受到抑制,TNF- α 可引起 GLUT4 mRNA 下降,使 GLUT4 减少,又引起 GLUT1 量增加,反馈抑制 GLUT4 的跨膜转运,从而造成胰岛素介导的糖摄入下降,引起 IR^[23]。骨骼肌细胞与脂肪细胞摄取葡萄糖分子通过胰岛素调节的 GLUT4 自细胞内膜向外膜移位来实现。创伤后 GLUT4 数量减少与移位障碍,被认为是产生外周 IR 的主要原因。GLUT4 亦位于 PI3K 作用的下游靶位,以 GLUT4 失活解释外周 IR 进一步支持抵抗是发生于受体后水平。但由于上游 PI3K 在 IR 发生后活性变化的报道并不一致,故而 GLUT4 丢失和移位障碍的确切原因并不清楚。但是也有一些报道认为没有 GLUT4 表达的改变^[24]。

5 细胞内代谢紊乱

在一般的生理状态下,细胞内的一部分葡萄糖会通过酶的催化作用转变为葡糖胺,与翻译后的蛋白质形成糖蛋白。在高血糖状态下,细胞内的这一过程被强化,使细胞或组织内尿嘧啶二磷酸 N-乙酰葡糖胺(UDP-GlcNAc)增多,导致胰岛素信号转导系统中的信号蛋白或转录因子的 ser/Thr 磷酸化位点糖基化,从而使信号转导受阻。另外,氨基葡萄糖生物合成通路也是 IR 状态的一个影响因素。葡萄糖进入细胞后,被转化成 6-磷酸果糖。而大部分的 6-磷酸果糖进入糖分解通路,只有小部分的 6-磷酸果糖通过氨基己糖生物合成通路产生糖基化反应底物 UDP-N-乙酰-氨基葡萄糖。氨基己糖通路代谢量的增加导致脂肪细胞葡萄糖转运系统的去敏感性,最终导致胰岛素反应性下降,参与 IR 的发生。

6 问题与展望

随着胰岛素受体后各信号分子的深入研究,结合严重烧伤后各种炎性介质和脂源性细胞因子的变化规律,有望阐明

严重烧伤后 IR 的受体后发生机制。近年来,应用共聚焦显微镜等先进技术,对活体动物葡萄糖转运系统进行实时跟踪研究,为研究烧伤后 IR 提供了一定借鉴^[25]。

[参考文献]

- [1] 李 军,刘合年,粟永萍,魏晓红,徐贵森,刘英海,等. 小鼠烧伤后胰岛素抵抗及安定-氯胺酮的影响[J]. 中国急救医学,2004,24:169-170.
- [2] 张 波,许霖水,府伟灵. 严重烫伤大鼠肝细胞胰岛素信号转导缺陷机制的研究[J]. 中华烧伤杂志,2002,18:220-222.
- [3] 蒋 奕,吴国豪. 大鼠创伤后胰岛素抵抗与胰岛素信号转导关系的研究[J]. 中华普通外科杂志,2007,22:284-287.
- [4] Kadowaki T. Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models[J]. J Clin Invest,2000,106:459-465.
- [5] Kido Y,Burks D J,Withers D,Bruning J C,Kahn C R,White M F, et al. Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1, and IRS-2[J]. J Clin Invest,2000,105:199-205.
- [6] Mlinar B,Marc J,Janez A,Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases[J]. Clin Chim Acta,2007,375(1-2):20-35.
- [7] Marik P E,Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis[J]. Intensive Care Med,2004,30:748-756.
- [8] Tilg H,Moschen A R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity[J]. Nat Rev Immunol,2006,6:772-783.
- [9] Morino K,Petersen K F,Shulman G I. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction[J]. Diabetes,2006,55 Suppl 2:S9-S15.
- [10] Fernández-Real J M,Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome[J]. Endocr Rev,2003,24:278-301.
- [11] Zhang H H,Halbleib M,Ahmad F,Manganiello V C,Greenberg A S. Tumor necrosis factor-alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular Camp [J]. Diabetes,2002,51:2929-2935.
- [12] Ohmura E,Hosaka D,Yazawa M,Tsuchida A,Tokunaga M,Ishida H, et al. Association of free fatty acids (FFA) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and insulin-resistant metabolic disorder[J]. Horm Metab Res,2007,39:212-217.
- [13] Gupta A,Ten S,Anhalt H. Serum levels of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are linked to insulin resistance and glucose intolerance in children[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2005,18:75-82.
- [14] Qin B,Qiu W,Avramoglu R K,Adeli K. Tumor necrosis factor-alpha induces intestinal insulin resistance and stimulates the overproduction of intestinal apolipoprotein B48-containing lipoproteins[J]. Diabetes,2007,56:450-461.
- [15] Nieto-Vazquez I,Fernández-Veledo S,de Alvaro C,Lorenzo M. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle[J]. Diabetes,2008,57:3211-3221.

- [16] Lam T K, Carpentier A, Lewis G F, van de Werve G, Fantus I G, Giacca A. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284: E863-E873.
- [17] Danielsson A, Nystrom F H, Strålfors P. Phosphorylation of IRS1 at serine 307 and serine 312 in response to insulin in human adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 342: 1183-1187.
- [18] Zhang Q, Carter E A, Ma B Y, White M, Fischman A J, Tompkins R G. Molecular mechanism(s) of burn-induced insulin resistance in murine skeletal muscle; role of IRS phosphorylation [J]. *Life Sci*, 2005, 77: 3068-3077.
- [19] Chen H. Cellular inflammatory responses: novel insights for obesity and insulin resistance [J]. *Pharmacol Res*, 2006, 53: 469-477.
- [20] Wauters M, Considine R V, Yudkin J S, Peiffer F, De Leeuw I, Van Gaal L F. Leptin levels in type 2 diabetes; associations with measures of insulin resistance and insulin secretion [J]. *Horm Metab Res*, 2003, 35: 92-96.
- [21] Kern P A, Di Gregorio G B, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue; relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression [J]. *Diabetes*, 2003, 52: 1779-1785.
- [22] Wilson C, Vereshchagina N, Reynolds B, Meredith D, Boyd C A, Goberdhan D C. Extracellular and subcellular regulation of the PI3K/Akt cassette; new mechanisms for controlling insulin and growth factor signalling [J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35 (Pt 2): 219-221.
- [23] Veilleux A, Blouin K, Rhéaume C, Daris M, Marette A, Tchernof A. Glucose transporter 4 and insulin receptor substrate-1 messenger RNA expression in omental and subcutaneous adipose tissue in women [J]. *Metabolism*, 2009, 58: 624-631.
- [24] Shih C C, Lin C H, Lin W L, Wu J B. Momordica charantia extract on insulin resistance and the skeletal muscle GLUT4 protein in fructose-fed rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 123: 82-90.
- [25] Lauritzen H P, Galbo H, Brandauer J, Goodyear L J, Ploug T. Large GLUT4 vesicles are stationary while locally and reversibly depleted during transient insulin stimulation of skeletal muscle of living mice; imaging analysis of GLUT4-enhanced green fluorescent protein vesicle dynamics [J]. *Diabetes*, 2008, 57: 315-324.

[本文编辑] 贾泽军

· 消 息 ·

《药学服务与研究》杂志 2011 年征订启事

《药学服务与研究》杂志是第二军医大学主管、主办的我国第一本有关药学服务方面的专业性学术期刊, 本刊宗旨: 普及药学服务, 提供用药咨询, 推广合理用药, 提高药物治疗水平, 报道药物治疗经验和研究进展, 反映药学研究现状, 提供临床药理学和临床药理新进展、新信息。

《药学服务与研究》杂志于 2001 年获准国内外公开发行, 现已成为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊, 收录于美国《化学文摘》(CA)、美国《国际药学文摘》(IPA)、荷兰 Elsevier 文献数据库、中国科学引文数据库、全国报刊索引(自然科学技术版)、万方数据数字化期刊群、《中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)》、《中国期刊全文数据库(CJFD)》、《中国学术期刊(光盘版)》和中国期刊网、《中文科技期刊数据库》(重庆维普资讯有限公司)、中国医学文摘、中国药学文摘、中文科技资料目录等国内外大型数据库和文摘类期刊。本刊辟有: 院士论坛、专家论坛、论著、医院药学、文献综述(国外近 3 年参考文献数量应占 30% 以上, 不刊登只有中文参考文献的综述)、临床药师、专题讲座、技术和方法、经验交流、争鸣园地、短篇报道等栏目。本刊学术性强, 图文并茂, 印刷装帧精美。读者对象为从事医药卫生工作的中高级科研、医疗、教学、管理、生产、营销机构的人员和高等医药院校的师生。

本刊为双月刊, 双月月末出版。大 16 开, 正文 80 页。国际标准连续出版物号 ISSN 1671-2838, 国内统一连续出版物号 CN 31-1877/R, 邮发代号 4-706, 国外发行代号 BM 3731。2010 年起定价每册 12.00 元, 全年 72 元。

可到当地邮局、直接汇款至本刊或在本刊网站在线支付系统支付进行订阅, 免邮寄费。

地 址: 上海市长海路 168 号《药学服务与研究》杂志社, 邮编: 200433

电 话: 021-65519829(兼传真), 81873734-801

联系人: 秦丽华(汇款时勿写具体姓名)

E-mail: pharmcr@163.com

<http://www.pcarjournal.net.cn>