

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00793

## 有机锗抑制佐剂诱导关节炎大鼠炎症组织局部组胺和5-羟色胺表达

张 哲, 郭苗莉, 丁 雯, 郭俊生\*

第二军医大学海军医学系, 上海 200433

**[摘要]** **目的:** 观察有机锗( $\beta$ -羧乙基锗倍半氧化物,  $\beta$ -carboxyethylgermanium sesquioxide, Ge-132)对佐剂诱导关节炎大鼠炎症组织局部组胺(histamine, HA)及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)表达的影响。**方法:** 雄性SD大鼠随机分为6组( $n=10$ ): 空白对照组, 模型组, 低(10 mg/kg)、中(20 mg/kg)、高剂量(40 mg/kg)Ge-132治疗组以及吲哚美辛(IDMT, 1 mg/kg)对照组。除空白对照组外其余各组大鼠均在右后足跖皮下注射弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant, FCA)0.1 ml制备实验性类风湿性关节炎(RA)大鼠模型。于FCA注射前、注射造模后第3、6、9、12、15、18、21天测大鼠体质量和右足足容积, 计算体质量增长率和足跖肿胀率。造模第21天外处死大鼠, 取右后足, 测定炎症组织局部HA及5-HT的含量。**结果:** 造模第21天, 中、高剂量Ge-132治疗组及IDMT对照组大鼠体质量增长率优于模型组及低剂量组( $P<0.01$ ), 与空白对照组无统计学差异。低、中、高剂量组大鼠足跖肿胀程度明显低于模型组( $P<0.01$ ), 但高于IDMT对照组( $P<0.01$ 或 $0.05$ ); 高剂量组肿胀程度明显低于低、中剂量组( $P<0.05$ )。低、中、高剂量组及IDMT对照组大鼠关节炎局部HA含量均显著低于模型组( $P<0.01$ ); 但低、中剂量组高于高剂量组、IDMT对照组( $P<0.01$ )。中、高剂量组及IDMT对照组大鼠关节炎局部5-HT含量显著低于模型组和低剂量组( $P<0.01$ )。**结论:** 中、高剂量Ge-132可能通过抑制HA、5-HT等炎症介质的释放显著减轻关节炎大鼠的局部炎症, 效果与IDMT相近。

**[关键词]** 类风湿关节炎; 锗; 组胺; 5-羟色胺

**[中图分类号]** R 593.22

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2009)07-0793-05

### Inhibitory effect of germanium against local expression of 5-HT and HA in arthritic rats

ZHANG Zhe, GUO Miao-li, DING Wen, GUO Jun-sheng\*

Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[ABSTRACT]** **Objective:** To investigate the effect of germanium against local expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and histamine (HA) in adjuvant-induced arthritic rats. **Methods:** Male SD rats were randomly divided into 6 groups ( $n=10$ ): blank control group, model group, low(10 mg/kg), medium(20 mg/kg), and high dose(40 mg/kg) $\beta$ -carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) groups, and indomethacin(IDMT, 1 mg/kg)control group. Rat model of rheumatoid arthritis (RA) was induced in the later 4 groups by Freund's complete adjuvant (FCA). The body weights and the paw volumes of rats in all groups were determined before FCA injection and d 3, 6, 9, 12, 15, 18, and 21 after injection; the rates of weight gain and paw swelling were calculated. The contents of HA and 5-HT in inflammatory tissues were measured at d 21 immediately after rats were beheaded. **Results:** The rates of weight gains in middle and high dose germanium groups and IDMT group were significantly higher than those in the low dose germanium group and model groups ( $P<0.01$ ) at d 21, but had no difference with those of blank control group. The rates of paw swelling in the three germanium groups were significantly lower than that of the model group ( $P<0.01$ ), and higher than that of the IDMT group ( $P<0.01$  or  $0.05$ ); that of the high germanium group was significantly lower than those of the other 2 germanium groups ( $P<0.05$ ). The contents of HA in the local asthmatic tissues in the 3 germanium and IDMT groups were significantly lower than that of the model group, and those of the low and middle germanium groups were significantly higher than those of the higher germanium and IDMT groups ( $P<0.01$ ). The contents of 5-HT in middle and high germanium and IDMT groups were significantly lower than those of the model group and low germanium ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** Middle and high dose germanium may relieve local asthmatic inflammation in rats through inhibiting the release of HA and 5-HT, with its effect similar to that of IDMT.

**[KEY WORDS]** rheumatoid arthritis; germanium; histamine; 5-hydroxytryptamine

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(7):793-797]

**[收稿日期]** 2009-03-06

**[接受日期]** 2009-04-15

**[基金项目]** 中国营养学会营养科研基金(yj0606). Supported by Scientific Foundation of Chinese Nutrition Association(yj0606).

**[作者简介]** 张 哲, 硕士, 助教. E-mail: zhangzhe19999@hotmail.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81871123, E-mail: guojos@shhyy.com

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性进行性自身免疫性疾病,以关节的炎性肿胀、变形、滑膜增生、骨及软骨破坏为主要表现,其确切病因及致病机制尚不明确<sup>[1-4]</sup>。目前尚无根治性药物,常用药物大多为免疫抑制剂和非甾体类抗炎药,主要是对症处理、缓解症状,远期疗效欠佳,且长期应用费用较高,不良反应较大<sup>[5-6]</sup>。因此,有必要寻求经济有效的新防治方法<sup>[7]</sup>。

微量营养素与机体免疫调节的关系逐渐引起人们的关注,成为新的研究热点。很多微量营养素,如硒、锗、锌、维生素A等,具有清除自由基、抗肿瘤及免疫调节功能,对RA防治可能有一定作用<sup>[8-9]</sup>。锗(germanium, Ge)是一种重要的稀有元素,多以化合物形式伴生在其他矿物中。无机锗毒性较大,不利于人体健康;而有机锗对人体有益,与人类健康密切相关。有机锗具有抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、抗炎症能力,能够提高机体免疫调节能力,还参与体内代谢,能延缓人体衰老、调节脂质代谢等<sup>[10-12]</sup>,其对自身免疫性疾病的防治作用也备受关注<sup>[13-14]</sup>。

佐剂诱导性关节炎(adjutant induce arthritis, AA)大鼠的临床、病理表现及免疫学指标与人类RA有许多相似之处,是目前研究RA及筛选评价抗炎免疫药物的较理想动物模型<sup>[15]</sup>。本研究应用弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant, FCA)诱导的实验性类风湿性关节炎大鼠模型,观察不同剂量的 $\beta$ -羧乙基锗倍半氧化物(carboxyethylgermanium sesquioxide, Ge-132)对模型鼠关节局部炎症因子水平的影响,探讨有机锗对RA可能的治疗效果,为后续临床应用奠定基础。

## 1 材料和方法

1.1 主要材料及试剂 仪器:恒温水浴箱(江苏红旗医疗器械厂),970-CRT 荧光分光光度计(上海分析仪器厂),802型离心机(江苏金南仪器厂),足跖测容仪(山东省医学科学院设备站),FA-1104型电子天平(上海精密科学仪器有限公司)等。试剂:Ge-132粉剂购自上海实业有限公司,用蒸馏水溶解成1、2、4 mg/ml的药液;FCA、组胺(histamine, HA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)标准品均购自Sigma公司;吲哚美辛(indomethacin, IDMT)购自山西临汾制药厂,用蒸馏水按照0.1 mg/ml浓度配成药液。

1.2 动物分组及处理 雄性健康SD大鼠,清洁级,体质量160~200 g,由第二军医大学实验动物中心提供。大鼠随机分为6组( $n=10$ ):空白对照组、模

型组、低(10 mg/kg)、中(20 mg/kg)、高剂量(40 mg/kg)Ge-132治疗组以及IDMT(1 mg/kg)对照组。除空白对照组外其余各组大鼠均在右后足跖皮下注射FCA 0.1 ml制备关节炎模型,造模后第2天开始给大鼠灌胃,每日1次,连续14 d,Ge-132治疗3个剂量组给予对应浓度的Ge-132蒸馏水溶液灌胃,IDMT对照组给予IDMT蒸馏水溶液灌胃,模型组给予等量蒸馏水灌胃。造模后第21天大鼠断头处死,齐踝关节剪下右后足爪。

1.3 大鼠体质量及足跖容积的观察 分别于造模前、造模后第3、6、9、12、15、18、21天测定大鼠体质量,计算体质量增长率。在大鼠右后踝关节处作标记,测右后足跖容积,计算每只大鼠的右后足跖肿胀率。肿胀率(%)=致炎前后足跖容积之差/致炎前足跖容积 $\times 100\%$ 。

### 1.4 关节局部炎症因子水平的测定

1.4.1 HA含量的测定 右后足称质量,剥皮,充分剪碎,连同足爪一起,称重0.15 g,置于7 ml生理盐水中浸泡1 h,3 000 r/min( $R=6$  cm)离心5 min,取上清液2 ml,加5 mol/L NaOH 0.25 ml,NaCl 1 g,正丁醇5 ml,振荡5 min,3 000 r/min( $R=6$  cm)离心10 min,取正丁醇相4 ml,加入0.1 mol/L HCl 4.25 ml,振荡5 min,3 000 r/min( $R=6$  cm)离心10 min,取HCl相3 ml,加1 mol/L NaOH 0.9 ml,0.2%邻苯二甲醛甲醇溶液0.15 ml,冰浴中反应40 min。取出加2 mol/L柠檬酸0.45 ml。在激发波长355 nm,荧光波长440 nm处测定荧光值。

1.4.2 5-HT含量的测定 另取上述大鼠足爪浸泡液1.5 ml,加入到盛有1.5 g NaCl的试管内,加入3.5 ml的酸性正丁醇,振荡10 min,取正丁醇相2.5 ml,加入正庚烷5.0 ml和0.1 mol/L HCl 1.0 ml,振荡10 min,取水相0.4 ml加入0.5%半胱氨酸0.1 ml和0.04%OPT HCl溶液2.5 ml。置于沸水浴中反应10 min,冷却。在激发波长355 nm,荧光波长475 nm处测定荧光值。

1.5 统计学处理 采用SAS 9.1.3中的一般线性模型过程(PROC GLM)实现方差分析以及多组间的两两比较,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,检验的显著性水平为0.05。

## 2 结果

2.1 Ge-132对关节炎大鼠体质量的影响 结果(表1)表明:模型组大鼠关节肿胀且活动受限,证实模型制备成功;造模后第6天,低剂量Ge-132治疗组大鼠体质量增长率与模型组相比无统计学差异;但中、

高剂量 Ge-132 治疗组及 IDMT 对照组大鼠的体质量增长率优于模型组 ( $P < 0.01$ )。造模后第 15 天, 中、高剂量 Ge-132 治疗组体质量增长率与 IDMT 对

照组无统计学差异, 均优于低剂量组及模型组 ( $P < 0.01$ ); 造模后第 21 天, 三者与空白对照组无统计学差异。

表 1 各组大鼠体质量增长率的比较  
Tab 1 Weight gain rate of SD rats in different groups

( $n=10, \bar{x} \pm s, \%$ )

Group	Time after FCA injection $t/d$						
	3	6	9	12	15	18	21
Model	-2.28±3.81	-0.09±3.61	6.72±3.54	12.06±4.30	18.57±4.69	25.10±4.12	33.35±4.95
Blank	10.68±2.99**△△	22.02±2.34**△△	31.50±7.40**△△	37.10±7.57**△△	41.85±6.48**△	49.73±7.51**△	55.27±7.60**
Low-dose	-2.72±6.33	0.92±2.90△	6.09±6.23△	11.67±6.72△	21.73±6.98△△	28.79±6.91△△	36.91±5.86△△
Middle-dose	2.68±7.78	12.37±8.73**	22.62±8.23**△△	29.99±8.93**	36.34±8.17**	41.30±7.48**	48.70±7.27**
High-dose	4.16±8.82*	12.68±11.10**△△	21.02±10.35**	32.83±10.31**△△	35.54±13.60**	41.77±6.36**	52.93±5.49**
IDMT	3.13±5.26*	7.98±6.19**	15.33±4.23**	25.20±4.89**	34.03±6.00**	41.35±9.08**	52.33±9.07**

Low-dose; 10 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, Middle-dose; 20 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, High-dose; 40 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, IDMT; 1 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs model group; △  $P < 0.05$ , △△  $P < 0.01$  vs IDMT group

2.2 Ge-132 对关节炎大鼠足跖肿胀的影响 结果(表 2)表明: 造模后第 3 天, 中、高剂量 Ge-132 治疗组及 IDMT 对照组关节炎大鼠足跖肿胀程度明显低于模型组 ( $P < 0.01$  或 0.05)。造模后第 18 天, 低剂量 Ge-132 治疗组大鼠足跖肿胀程度也明显低于模型组 ( $P < 0.01$ )。除造模后第 12 天, IDMT 对照

组大鼠足跖肿胀程度明显低于模型组 ( $P < 0.01$  或 0.05)。造模后第 21 天, 低、中、高剂量 Ge-132 治疗组大鼠足跖肿胀程度明显低于模型组 ( $P < 0.01$ ), 但高于 IDMT 对照组 ( $P < 0.01$  或 0.05); 高剂量组效果优于低、中剂量组 ( $P < 0.05$ )。

表 2 各组大鼠右足足跖肿胀率的比较  
Tab 2 Paw swelling rate of SD rats in each group (the primary lesion, right paw)

( $n=10, \bar{x} \pm s, \%$ )

Group	Time after FCA injection $t/d$						
	3	6	9	12	15	18	21
Model	69.04±12.67	56.15±14.84	44.39±10.76	54.17±10.94	51.33±13.02	56.13±11.93	56.19±11.70
Blank	1.11±2.33**△△	3.14±3.12**△△	2.91±2.50**△△	8.06±4.72**△△	8.51±6.32**△△	14.00±5.37**△△	17.44±5.16**△△
Low-dose	66.52±12.44△	48.84±11.84△△	40.91±12.48△	50.54±11.99	49.35±17.88△	42.10±10.70**△	43.78±7.74**△
Middle-dose	56.80±8.44**	49.44±8.96△△	45.55±5.53△△	43.44±5.97**	43.31±3.63	40.91±5.68**	38.55±5.87**△
High-dose	56.01±11.03**	46.45±9.50*△	46.53±10.09△△	50.52±8.64	43.49±9.84	39.66±7.19**	36.78±7.97**△△
IDMT	59.27±10.46*	36.65±10.97**	34.60±6.81**	47.05±9.86	37.57±9.89**	34.75±8.68**	29.18±7.82**

Low-dose; 10 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, Middle-dose; 20 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, High-dose; 40 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, IDMT; 1 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs model group; △  $P < 0.05$ , △△  $P < 0.01$  vs IDMT group

2.3 Ge-132 对关节炎大鼠炎症组织局部炎症介质水平的影响 结果(表 3)表明: 与模型组相比, 低、中、高剂量 Ge-132 治疗组和 IDMT 对照组大鼠关节炎局部 HA 含量均显著降低, 其中高剂量 Ge-132 治

疗组和 IDMT 对照组下降最明显 ( $P < 0.01$ ), 其次为中剂量 Ge-132 治疗组, 再次为低剂量 Ge-132 治疗组 ( $P < 0.01$ ); 低、中剂量 Ge-132 治疗组局部 HA 含量高于 IDMT 对照组 ( $P < 0.01$ )。与模型组相

比,中、高剂量 Ge-132 治疗组及 IDMT 对照组大鼠关节炎局部 5-HT 含量显著降低( $P < 0.01$ ),低剂量 Ge-132 治疗组无显著降低。

表 3 各组大鼠炎症组织局部 HA、5-HT 含量的比较

Tab 3 Contents of HA and 5-HT in inflammatory tissues of SD rats

( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

Group	HA $\rho_B / (\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1})$	5-HT $\rho_B / (\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$
Model	1.439 ± 0.059	1.020 ± 0.110
Blank	0.908 ± 0.020**	0.458 ± 0.034**
Low-dose	1.204 ± 0.036** $\Delta\Delta$	0.992 ± 0.088 $\Delta\Delta$
Middle-dose	1.198 ± 0.044** $\Delta\Delta$	0.634 ± 0.047**
High-dose	0.902 ± 0.018**	0.646 ± 0.043**
IDMT	0.899 ± 0.024**	0.650 ± 0.031**

Low-dose: 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , Middle-dose: 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , High-dose: 40  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , IDMT: 1  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ . \*\*  $P < 0.01$  vs model group;  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs IDMT group

### 3 讨论

RA 是一种自身免疫性疾病,其炎症病灶中存在多种炎症免疫细胞(如中性粒细胞等),它们相互诱导、激活,释放多种细胞因子、蛋白酶(如胶原酶、弹性蛋白酶)及自由基等<sup>[16-17]</sup>,共同形成免疫介导性炎症反应。炎症过程中存在多种炎症介质,它们可单独或协同地作用于局部血管,以增高血管通透性,或影响血管扩张,或促使白细胞趋化等而引起或加重炎症反应。在这些炎症介质中,起重要作用的有 5-HT、HA、PGE<sub>2</sub> 等。5-HT 和 HA 均属于血管活性胺,二者作用机制相似,主要是使血管扩张,小静脉通透性增高,从而引起局部炎症反应,如充血、水肿、潮红等症状,同时还可导致局部的微循环障碍<sup>[18-19]</sup>。本研究结果表明,中、高剂量 Ge-132 治疗可明显清除炎症局部组织中 5-HT、HA 的含量,从而减轻局部炎症反应、水肿、疼痛等症状。

本研究结果表明:与正常大鼠相比,佐剂诱导关节炎模型大鼠的活力降低,体质量增长减缓,足跖肿胀明显,炎症组织内的炎症介质 HA 和 5-HT 都显著升高;经过 Ge-132 干预后,低剂量 Ge-132 对佐剂诱导关节炎模型的体质量增长和足跖肿胀没有明显的改善作用,而自造模后第 6 天,中、高剂量 Ge-132 及 IDMT 给药大鼠的活力和体质量较佐剂诱导关节炎模型均显著提高,对模型大鼠的足跖肿胀程度也有显著抑制作用,并且自造模第 18 天,低剂量 Ge-132 治疗组大鼠足跖肿胀程度也显著降低;低剂量 Ge-132 治疗对佐剂诱导关节炎模型的体质量增

长改善作用明显劣于 IDMT,而中、高剂量 Ge-132 治疗与 IDMT 治疗效果相比无统计学差异,体质量增长改善作用与 IDMT 基本一致。低、中、高剂量组大鼠足跖肿胀程度明显低于模型组( $P < 0.01$ ),但高于 IDMT 对照组( $P < 0.01$  或  $0.05$ );高剂量组肿胀程度明显低于低、中剂量组( $P < 0.05$ )。低、中、高剂量组及 IDMT 对照组大鼠关节炎局部 HA 含量均显著低于模型组( $P < 0.01$ );但低、中剂量组高于高剂量组、IDMT 对照组( $P < 0.01$ )。中、高剂量组及 IDMT 对照组大鼠关节炎局部 5-HT 含量显著低于模型组和低剂量组( $P < 0.01$ )。

综上所述,中、高剂量 Ge-132 治疗与 IDMT 药物效果一致,可显著减轻佐剂诱导性关节炎性大鼠局部炎症关节肿胀程度,对炎症组织内 HA 和 5-HT 有显著的抑制作用,能较好地发挥局部抗炎作用。

### [参考文献]

- [1] Mertens M, Singh J A. Anakinra for rheumatoid arthritis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (1): CD005121.
- [2] Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. The role of reactive oxygen species in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2008, 7: 195-202.
- [3] 张乃峥, 曾庆徐, 张凤山, 陈纪邦, 施全胜, 要庆平, 等. 中国风湿性疾病流行情况的调查研究[J]. 中华风湿病学杂志, 1997, 1: 31-35.
- [4] Pereira I A, Laurindo I M, Zimmermann A F, Werner Castro G R, Mello F, Borba E F. Single measurements of C-reactive protein and disease activity scores are not predictors of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients[J]. Acta Reumatol Port, 2009, 34: 58-64.
- [5] Chen Y F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness[J]. Health Technol Assess, 2006, 10: III-IV, XI-XIII, 1-229.
- [6] Doan Q V, Chiou C F, Dubois R W. Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis[J]. J Manag Care Pharm, 2006, 12: 555-569.
- [7] Simon L S, Yocum D. New and future drug therapies for rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2000, 39 Suppl 1: 36-42.
- [8] Chan S, Gerson B, Subramaniam S. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health[J]. Clin Lab Med, 1998, 18: 673-685.
- [9] Sakagami H, Kawazoe Y, Komatsu N, Simpson A, Nonoyama M, Konno K, et al. Antitumor, antiviral and immunopotentiating activities of pine cone extracts: potential medicinal efficacy of natural and synthetic lignin-related materials[J]. Anticancer

- Res, 1991, 11: 881-888.
- [10] Shanguan G, Xing F, Qu X, Mao J, Zhao D, Zhao X, et al. DNA binding specificity and cytotoxicity of novel antitumor agent Ge132 derivatives[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15: 2962-2965.
- [11] Tsutsumi Y, Tanaka J, Kanamori H, Musashi M, Minami H, Fukushima A, et al. Effectiveness of propagermanium treatment in multiple myeloma patients[J]. Eur J Haematol, 2004, 73: 397-401.
- [12] Wakabayashi Y. Effect of germanium-132 on low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi hypercholesterolemic rabbits[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2001, 65: 1893-1896.
- [13] Prónai L, Arimori S. Decreased plasma superoxide scavenging activity in immunological disorders— carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) as a promoter of prednisolone[J]. Biotherapy, 1992, 4: 1-8.
- [14] Brutkiewicz R R, Suzuki F. Biological activities and antitumor mechanism of an immunopotentiating organogermanium compound, Ge-132[J]. In Vivo, 1987, 1: 189-203.
- [15] Holmdahl R, Lorentzen J C, Lu S, Olofsson P, Wester L, Holmberg J, et al. Arthritis induced in rats with nonimmunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis[J]. Immunol Rev, 2001, 184: 184-202.
- [16] Jung H J, Nam J H, Choi J, Lee K T, Park H J. Antiinflammatory effects of chiisanoside and chiisanogenin obtained from the leaves of *Acanthopanax chiisanensis* in the carrageenan- and Freund's complete adjuvant-induced rats[J]. J Ethnopharmacol, 2005, 97: 359-367.
- [17] Lee M S, Shin B C, Ernst E. Acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47: 1747-1753.
- [18] de Boer S F, Koolhaas J M. 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis[J]. Eur J Pharmacol, 2005, 526(1-3): 125-139.
- [19] Spierings E, Gras S, Reiser J B, Mommaas B, Almekinders M, Kester M G, et al. Steric hindrance and fast dissociation explain the lack of immunogenicity of the minor histocompatibility HA-1Arg Null allele[J]. J Immunol, 2009, 182: 4809-4816.

[本文编辑] 贾泽军

## · 消 息 ·

## 《第二军医大学学报》征订启事

《第二军医大学学报》(CN31-1001/R, ISSN 0258-879X)是由第二军医大学主办的国内外公开发行的综合性医药卫生类学术期刊,1980年6月创刊。本刊面向全国和海外作者征稿,主要报道基础、临床、预防、军事医学、药理学和中国医学等领域的最新科研成果。由著名肝胆外科专家、国家最高科技奖获得者吴孟超院士任主编。辟有:院士论坛、专家论坛、专题报道、论著、研究快报、临床病理(例)讨论、病例报告等栏目。读者对象主要为从事医药卫生工作的中高级科研、医疗、教学、预防机构和高等医药院校的师生。

本刊一直被《中文核心期刊要目总览》确认为“中国综合性医药卫生类核心期刊”;是“中国科学引文数据库统计源期刊”、“中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊”;被包括中国学术期刊综合评价数据库、万方数据——中国数字化期刊群等在内的国内所有重要检索系统收录,并被荷兰《医学文摘》(EMBASE)、美国《化学文摘》(CA)、剑桥科学文摘(CSA)、英国《国际农业与生物科学中心(CABI)文摘》数据库、英国《公共健康研究数据库》(Global Health)、俄罗斯《文摘杂志》(VINITI Abstracts Journal)、波兰《哥白尼索引》等国际检索系统收录。先后获得“第二届国家期刊奖百种重点期刊奖”、“第三届国家期刊奖提名奖”和“全国高校精品科技期刊奖”,并被评为“2008年中国精品科技期刊”。

本刊为月刊, A4开本, 80g铜版纸彩色印刷, 每期定价15元, 全年180元。可在当地邮局订阅(邮发代号4-373), 漏订者可来函本刊编辑部办理邮购。

地址:上海市翔殷路800号《第二军医大学学报》编辑部, 邮编:200433

联系人:商素芳 电话:021-81870787, 021-81870788 转 824 分机

E-mail: bxue@smmu.edu.cn 或 bxue304@yahoo.com.cn

http://www.ajsmmu.cn 或 http://journals.smmu.edu.cn