

雌酚酮衍生物EA303对小鼠腹泻的抑制作用

朱岚, 付守廷, 李建婷, 韦元元, 王冰, 汪慧慧, 陈国良

朱岚, 付守廷, 李建婷, 韦元元, 王冰, 汪慧慧, 陈国良, 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院 辽宁省沈阳市 110016
作者贡献分布: 朱岚与付守廷对此文所作贡献均等; 此课题由朱岚、付守廷、李建婷、韦元元、王冰及汪慧慧设计; 研究过程由朱岚、付守廷、李建婷、韦元元、王冰及汪慧慧操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由朱岚与陈国良提供; 数据分析由朱岚、李建婷、韦元元、王冰及汪慧慧完成; 本论文写作由朱岚与付守廷完成。

通讯作者: 付守廷, 教授, 110016, 辽宁省沈阳市文化路103号, 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院. fushout@msn.com
电话: 024-23986331

收稿日期: 2009-05-31 修回日期: 2009-07-12

接受日期: 2009-07-24 在线出版日期: 2009-09-18

Anti-diarrhea effect of EA303 (an estrone derivative) in mice

Lan Zhu, Shou-Ting Fu, Jian-Ting Li, Yuan-Yuan Wei, Bing Wang, Hui-Hui Wang, Guo-Liang Chen

Lan Zhu, Shou-Ting Fu, Jian-Ting Li, Yuan-Yuan Wei, Bing Wang, Hui-Hui Wang, Guo-Liang Chen, School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China
Correspondence to: Professor Shou-Ting Fu, School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, 103 Wenhua Road, Shenyang 10016, Liaoning Province, China. fushout@msn.com

Received: 2009-05-31 Revised: 2009-07-12

Accepted: 2009-07-24 Published online: 2009-09-18

Abstract

AIM: To investigate the anti-diarrhea effect of EA303 (an estrone derivative) in mice and explore the mechanisms involved.

METHODS: Diarrhea was induced in mice by cathartics (castor oil, magnesium sulfate or liquid paraffin). At various time points following oral administration of a single dose of EA303 (14.87, 29.74 or 59.48 mg/kg), the diarrhea index was determined. The effect of EA303 on intestinal propulsion was evaluated using the charcoal meal method. The effect of different concentrations of EA303 (10^{-5} , 3×10^{-5} and 10^{-4} mol/L) on isolated intestinal smooth muscle of rabbits was also evaluated.

RESULTS: Compared with normal saline, EA303 at various doses tested could significantly decrease diarrhea indices at various time points following dosing; high-dose EA303 (59.48

mg/kg) could significantly reduce the intestinal propulsion rate of charcoal meal in mice ($58.53\% \pm 14.12\%$ vs $78.41\% \pm 15.91\%$, $P < 0.01$); and EA303 at various doses tested (high-, medium- and low-dose) could significantly postpone the defecation of mice (116.40 ± 17.69 min, 114.40 ± 45.76 min and 101.50 ± 50.02 min vs 78.10 ± 15.98 min, respectively; all $P < 0.01$). Compared with pretreatment baseline values, EA303 at concentrations of 3×10^{-5} mol/L and 10^{-4} mol/L significantly inhibited the contraction amplitude of isolated intestinal smooth muscle from rabbits ($43.26\% \pm 14.83\%$ and $16.70\% \pm 10.89\%$ vs $100.00\% \pm 0.00\%$, respectively; both $P < 0.01$), while EA303 at a concentration of 10^{-4} mol/L significantly decreased the contraction tension of isolated intestinal smooth muscle from rabbits ($58.94\% \pm 7.16\%$ vs $100.00\% \pm 0.00\%$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: EA303 can exert an anti-diarrhea effect perhaps through lowering contraction amplitude and tension of intestinal smooth muscle.

Key Words: Anti-diarrhea; Estrone; Diarrhea index; Advance

Zhu L, Fu ST, Li JT, Wei YY, Wang B, Wang HH, Chen GL. Anti-diarrhea effect of EA303 (an estrone derivative) in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(26): 2727-2731

摘要

目的: 研究雌酚酮衍生物EA303对小鼠腹泻的抑制作用及机制。

方法: 采用小鼠的蓖麻油、硫酸钠、液体石蜡等腹泻模型及炭末推进法观察低、中、高剂量(14.87 mg/kg、29.74 mg/kg、59.48 mg/kg)的EA303对小鼠在体内胃肠道的作用。通过离体运动实验法分析不同浓度(10^{-5} mol/L、 3×10^{-5} mol/L、 10^{-4} mol/L)的EA303对家兔离体肠道平滑肌的作用。

结果: EA303高、中、低3个剂量组灌胃给药后在不同时间段与生理盐水组相比可明显降低蓖麻油、硫酸钠、液体石蜡所致的小鼠腹泻的腹泻指数; 高剂量组与生理盐水组相比可明显降低正常小鼠的小肠推进率($58.53\% \pm$

背景资料

雌酚酮类衍生物EA303于2005年由John对其抗癌活性进行了初步考察。结果表明, 该化合物有较弱的抗癌活性, 但至今未见有关EA303对胃肠消化系作用的报道, 本文经多方面实验筛选, 首次发现该化合物具有肠管平滑肌解痉及止泻作用, 使雌酚酮类衍生物的研究进入了一个新的阶段, 掀起了研究、开发和利用的热潮。

同行评议者

张绪清, 副教授, 中国人民解放军第三军医大学附属西南医院全军感染病研究所

■创新盘点

本实验采用小鼠止泻实验和炭末推进实验, 进行对EA303止泻作用的药效学研究, 并通过离体标本运动实验法分析EA303对离体兔肠道平滑肌的作用。

14.12% vs 78.41%±15.91%, $P<0.01$); 高、中、低剂量组与生理盐水组相比均可明显延缓正常小鼠的排便时间(116.40±17.69 min, 114.40±45.76 min, 101.50±50.02 min vs 78.10±15.98 min, 均 $P<0.01$); 中、高剂量的EA303与未给药前相比能显著降低小肠平滑肌自主活动的振幅(43.26%±14.83%, 16.70%±10.89% vs 100.00%±0.00%, 均 $P<0.01$), 高剂量组与未给药前相比还显著降低小肠平滑肌自主活动的张力(58.94%±7.16% vs 100.00%±0.00%, $P<0.01$)。

结论: EA303具有抑制肠运动和抗腹泻作用, 其作用机制可能是降低肠管平滑肌振幅和张力。

关键词: 止泻; 雌酚酮; 腹泻指数; 推进率

朱岚, 付守廷, 李建婷, 韦元元, 王冰, 汪慧慧, 陈国良. 雌酚酮衍生物EA303对小鼠腹泻的抑制作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(26): 2727-2731

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2727.asp>

0 引言

胃肠疾病已成为目前普遍的流行疾病之一。最常见的胃肠疾病当数腹泻。他一直是严重影响人类健康, 是经济社会发展的多发病之一^[1]。目前上市的止泻药也有很多, 但大多数都有其自身的弊端。目前发现雌孕激素对其他器官也有重要的作用, 如心血管系统, 神经系统等^[2], 妊娠的妇女常出现便秘, 提示雌孕激素可能影响消化器官的功能活动, 但其作用机制报道甚少。由此可见, 研究雌激素对于肠痉挛、腹泻和各种胃肠疾病的治疗均有指导意义和参考价值。本实验研究的雌酚酮类衍生物EA303(化学结构见图1), 易溶于水和醇。本实验采用小鼠止泻实验和炭末推进实验, 进行对EA303止泻作用的药效学研究, 并通过离体标本运动实验法分析EA303对离体兔肠道平滑肌的作用。为探索其新的药理作用和开发研究奠定一定的基础。

1 材料和方法

1.1 材料 昆明种小鼠, 雌雄兼用, 体质量18-22 g, 沈阳药科大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(辽)2003-008; 新西兰兔: 雌雄兼用, 体质量2.0-3.0 kg, 由沈阳药科大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(辽)2009-0002; 酚酮衍生物EA303: 沈阳药科大学药物化学教研室; 盐酸洛哌丁胺胶囊: 每粒2 mg, 西安杨森制药有限公司, 批号080702060; 蓖麻油: 沈阳市虎石台化学试剂厂, 批号940805; 硫酸钠: 开原化学试剂厂, 批

号890201; 液体石蜡: 沈阳市和平化工厂, 批号911109; 活性炭粉: 天津市大茂化学试剂厂, 批号20040305; 阿拉伯树胶粉: 上海化学试剂分装厂, 批号840302; 氯化钠注射液: 沈阳志鹰制药厂, 批号04090702; 其他普通试剂均为市售分析纯。实验用Tyrode's液(mmol/L): NaCl 145, KCl 4.7, NaHCO₃ 7, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄·H₂O 0.6, CaCl₂ 3 and glucose 5, pH7.4; HSS-1(B)型恒温浴槽: 成都仪器厂; MR6240B型多道生理信号采集处理系统: 成都仪器厂; JZJ01型肌肉张力换能器: 成都仪器厂; TG-328A电光分析天平: 上海天平仪器厂; T-500型电子天平: 常熟双杰测试仪器厂; 医用供氧器: 河北省冀州市福利医疗器械厂; 微量移液器: 上海荣泰生化工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 EA303对小鼠3种腹泻模型腹泻指数的影响: 昆明种小鼠50只, 随机分为5组, 每组10只, 禁食过夜, 自由饮水, 第1组灌胃给予生理盐水0.2 mL/10 g作为生理盐水组; 第2组灌胃给予盐酸洛哌丁胺2.2 mg/kg作为阳性对照组; 第3、4、5组分别灌胃给予EA303 59.48 mg/kg、29.74 mg/kg、14.87 mg/kg作为高剂量、中剂量和低剂量组, 给药容量均为0.2 mL/10 g, 1 h后, 各组分别灌胃蓖麻油0.2 mL/10 g, 给药后将每只小鼠放在垫有直径约15 cm滤纸的鼠笼, 每隔1 h换1次垫纸^[3]。以正常鼠便为0分, 软便为0.5分, 稀便或水样便为1.0分^[4], 计算小鼠腹泻指数, 连续观察4h, 统计数据。硫酸钠腹泻模型^[5]和液体石蜡腹泻模型的实验方法同蓖麻油腹泻模型, 硫酸钠为20%的溶液, 液体石蜡为原液, 所用的剂量均为0.2 mL/10 g。

1.2.2 EA303对正常小鼠小肠推进和排便时间的影响^[6-7]: 昆明种小鼠50只, 随机分为5组, 每组10只, 实验前禁食不禁水24 h。第1组灌胃给予生理盐水0.2 mL/10 g作为阴性对照组; 第2组灌胃给予盐酸洛哌丁胺2.2 mg/kg作为阳性对照组; 第3、4、5组分别灌胃给予EA303 59.48、29.74、14.87 mg/kg作为高剂量、中剂量和低剂量组, 给药容量均为0.2 mL/10 g, 30 min后, 各组分别灌胃5%活性炭和10%阿拉伯胶的混合水溶液0.2 mL/只, 再过30 min后, 小鼠脱颈椎处死, 将小肠平铺于玻璃板上, 测量肠管长度为小肠总长度, 从幽门至活性炭前沿的长度为炭粉峰的移动距离, 按照下式计算炭粉推进百分数, 统计数据。炭粉移动百分率 = (炭粉移动距离/小肠总长度) × 100%。对正常小鼠排便时间影响的实验方法

同小肠推进实验方法, 当各组小鼠灌胃给予5%活性炭和10%阿拉伯胶的混合水溶液后, 将小鼠分别单个置于铺有12.5 cm×23.0 cm的白色滤纸的塑料鼠笼内, 观察并记录小鼠第1次排出黑便的时间, 统计数据。

1.2.3 对离体家兔小肠平滑肌运动的影响: 选取体质量2.0-3.0 kg的新西兰兔, 雌雄均可。重击将动物击昏后, 立即解剖, 马上剪出小肠若干段, 轻柔洗净, 置于放有37℃±0.5℃ Tyrode's液的浴管中, 通过张力换能器连接于RM6240B型多通道生理信号采集处理系统, 观察肠管的收缩曲线。平稳后向于浴管中加入不同浓度的EA303(终浓度分别为10⁻⁵、3×10⁻⁵、10⁻⁴ mol/L), 观察给药前后肠管收缩振幅和张力度。给药前的值为100%, 将给药后的值转换为百分比, 比较给药前后小肠自发活动的变化。

统计学处理 实验结果以mean±SD表示, 腹泻指数, 排便时间的组间比较采用非参数检验法(Kruskal-Wallis法以及Nemenyi法)检验; 给药前后小肠平滑肌自发活动和炭末推进百分率采用Students'-*t*检验, *P*<0.05认为差异有显著性统计学意义。

2 结果

2.1 对蓖麻油所致腹泻的影响 与生理盐水组相比, EA303高剂量和中剂量组灌胃蓖麻油后2 h可显著降低小鼠腹泻指数(*P* = 0.001, 0.002), 其低剂量组也明显降低蓖麻油所致小鼠腹泻指数(*P* = 0.02)。表明EA303有对抗蓖麻油所致腹泻的作用(表1)。

2.2 对硫酸钠所致腹泻的影响 与生理盐水组相比, EA303中剂量组和低剂量组灌胃硫酸钠后2 h可极其显著降低小鼠腹泻指数(*P* = 0.000, 0.004); 作用持续至灌胃硫酸钠后3 h, EA303低剂量组可明显降低小鼠腹泻指数(*P* = 0.031)表明EA303有对抗硫酸钠所致腹泻的作用(表2)。

2.3 对液体石蜡所致腹泻的影响 与生理盐水组相比, EA303中剂量组和低剂量组灌胃液体石蜡后2 h可极其显著降低小鼠腹泻指数(*P* = 0.000, 0.010)。表明EA303有对抗液体石蜡所致腹泻的作用(表3)。

2.4 对正常小鼠小肠推进的影响 由结果可知, 生理盐水组的小肠推进率为78.41%±15.91%, 阳性对照组的小肠推进率为26.06%±4.27%, EA303高、中、低三个剂量组的小肠推进率分别为58.53%±14.12%、73.58%±7.66%和

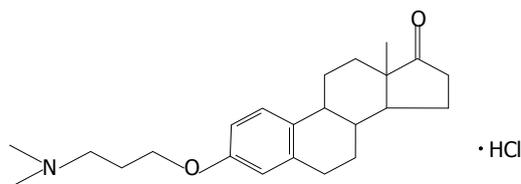


图1 EA303的化学结构。

75.15%±13.11%。与生理盐水组相比, EA303高剂量组有极显著性差异(*P* = 0.002)。表明EA303能抑制正常小肠的推进速度。

2.5 对正常小鼠排便时间的影响 由结果可知, 生理盐水组的第1次排黑便时间为78.10±15.98 min, 阳性对照组的第1次排黑便时间为167.50±8.85 min, EA303高、中、低3个剂量组的第1次排黑便时间为116.40±17.69 min, 114.40±45.76 min和101.50±50.02 min。与生理盐水组相比, EA303高剂量有极显著性差异(*P* = 0.008), 其中剂量组和低剂量组也有显著性差异(*P* = 0.019, 0.037)。表明EA303能延缓正常排便时间。

2.6 对离体兔肠管平滑肌运动的影响 结果可知, 加入浓度为10⁻⁵ mol/L的EA303后, 小肠平滑肌的自发活动振幅和张度分别降为给药前的68.99%±11.46%(*P* = 0.018)和78.35%±11.07%(*P* = 0.048); 加入浓度为3×10⁻⁵ mol/L的EA303后, 振幅和张度分别降为给药前的43.26%±14.83%(*P* = 0.002)和77.55%±9.01%(*P* = 0.032); 加入浓度为10⁻⁴ mol/L的EA303后, 振幅和张度分别降为给药前的16.70%±10.89%(*P* = 0.000)和58.94%±7.16%(*P* = 0.007)。由图2可见, EA303可抑制家兔离体小肠平滑肌自发活动的振幅和张度, 并呈现一定的剂量依赖性。

3 讨论

腹泻, 中医称泄泻, 是以排便次数增多, 粪质稀薄, 甚至泻出如水样为特征的病症^[8], 是胃肠道功能障碍时常见的一种症状, 其病理基础为肠黏膜发炎、水肿, 运动机能亢进, 出现稀便和便频等症^[9]。引起腹泻的病因很多, 其中以肠道感染和肠道功能紊乱致肠肌过强过快蠕动最常见^[10]。因此, 在明确诊断进行病因治疗的同时, 应适当给予止泻药, 可尽快地缓解症状, 减少并发症的发生。研究治疗腹泻的药物对防治腹泻具有重要意义^[11]。临床上对细菌感染性腹泻的治疗以抗菌为主, 而非感染性腹泻则以止泻和调节胃肠功能为主, 本实验主要考察EA303对肺感染性腹泻的影响, 通过腹泻指数法、炭末推进法分别研

■应用要点

本研究证实EA303是一个较好的抗腹泻药物, 对蓖麻油、硫酸钠和液体石蜡引起的腹泻有明显对抗作用, 能抑制正常小肠推进速度, 同时也延缓了排便时间。雌酚酮类衍生物EA303将具有更加广阔的开发利用前景, 为该药的临床使用提供了理论基础。

■同行评价

本文探讨了雌酚酮生物EA303的止泻作用, 研究设计合理, 数据与结论可信。

表 1 EA303对蓖麻油致腹泻小鼠腹泻指数的影响 (mean ± SD, n = 10)

分组	腹泻指数			
	0-1 h	1-2 h	2-3 h	3-4 h
生理盐水组	2.25 ± 2.71	4.85 ± 2.44	0.95 ± 0.93	0.80 ± 0.75
阳性对照组	1.40 ± 1.94	1.80 ± 2.06 ^b	1.15 ± 1.49	0.70 ± 0.82
EA303高剂量组	2.40 ± 1.65	1.90 ± 0.61 ^b	0.60 ± 0.46	0.50 ± 0.67
EA303中剂量组	1.55 ± 1.40	2.00 ± 1.45 ^b	0.95 ± 0.80	0.30 ± 0.67
EA303低剂量组	3.35 ± 2.27	2.35 ± 0.88 ^a	1.10 ± 1.20	0.20 ± 0.42

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 生理盐水组.

表 2 EA303对硫酸钠致腹泻小鼠腹泻指数的影响 (mean ± SD, n = 10)

分组	腹泻指数			
	0-1 h	1-2 h	2-3 h	3-4 h
生理盐水组	1.75 ± 1.55	2.15 ± 0.82	1.35 ± 1.53	0.30 ± 0.67
阳性对照组	0.50 ± 0.47 ^a	0.80 ± 0.71 ^b	0.45 ± 0.60	0.20 ± 0.42
EA303高剂量组	1.80 ± 1.01	1.50 ± 0.62	0.90 ± 0.74	0.20 ± 0.35
EA303中剂量组	0.70 ± 0.54	0.80 ± 0.71 ^b	0.80 ± 1.01	0.10 ± 0.21
EA303低剂量组	0.85 ± 0.75	1.15 ± 0.47 ^b	0.20 ± 0.42 ^a	0.30 ± 0.48

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 生理盐水组.

表 3 EA303对液体石蜡致腹泻小鼠腹泻指数的影响 (mean ± SD, n = 10)

分组	腹泻指数			
	0-1 h	1-2 h	2-3 h	3-4 h
生理盐水组	2.20 ± 1.42	1.55 ± 0.44	0.75 ± 0.63	0.15 ± 0.24
阳性对照组	0.95 ± 0.96 ^a	0.85 ± 0.88 ^a	0.20 ± 0.42 ^a	0.15 ± 0.34
EA303高剂量组	1.70 ± 1.14	1.45 ± 0.76	0.85 ± 0.58	0.30 ± 0.48
EA303中剂量组	1.10 ± 0.70	0.40 ± 0.80 ^b	0.40 ± 0.52	0.20 ± 0.35
EA303低剂量组	1.15 ± 1.13	0.80 ± 0.75 ^a	0.45 ± 0.55	0.10 ± 0.32

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 生理盐水组.

究EA303抗小鼠腹泻作用和抑制小鼠小肠蠕动的的作用. 蓖麻油是通过刺激小肠引起肠道炎症, 促进炎症介质合成和释放, 致使肠腔积液, 并加快肠蠕动而导致腹泻^[12]. 硫酸钠使肠腔容积增大刺激肠壁而致泻^[5]. 腹泻指数是反映腹泻程度的指标, 既能表达稀变量的变化, 亦能表达质的改变, 因此具有更强的可比性, 能较全面客观地反映药物的抗腹泻作用^[13].

本实验结果显示, EA303能明显降低蓖麻油、硫酸钠和液体石蜡引起腹泻的腹泻指数, 说明其对蓖麻油水解成蓖麻酸后引起水和电解质转运发生改变的过分泌反应有抑制作用, 对硫酸钠造成水解酶缺乏而不被肠黏膜吸收, 形

成高渗透压的肠内容物引起渗透性腹泻有抑制作用, 对液体石蜡造成的局部润滑引起的运动性腹泻有抑制作用; 还能明显抑制小肠炭末推进和延缓排便时间, 说明其对小鼠的肠管运动功能具有抑制作用. 以上研究表明, EA303是一个较好的抗腹泻药物, 对蓖麻油、硫酸钠和液体石蜡引起的腹泻有明显对抗作用, 能抑制正常小肠推进速度, 同时也延缓了排便时间.

离体兔肠标本运动实验法可以观察药物对平滑肌运动的影响, 适用于研究量效关系和分析药物的作用机制. 在兔离体小肠标本上单次加入EA303能够浓度依赖性地降低兔离体小肠自发活动的振幅和张力的, 表明EA303对小肠自发

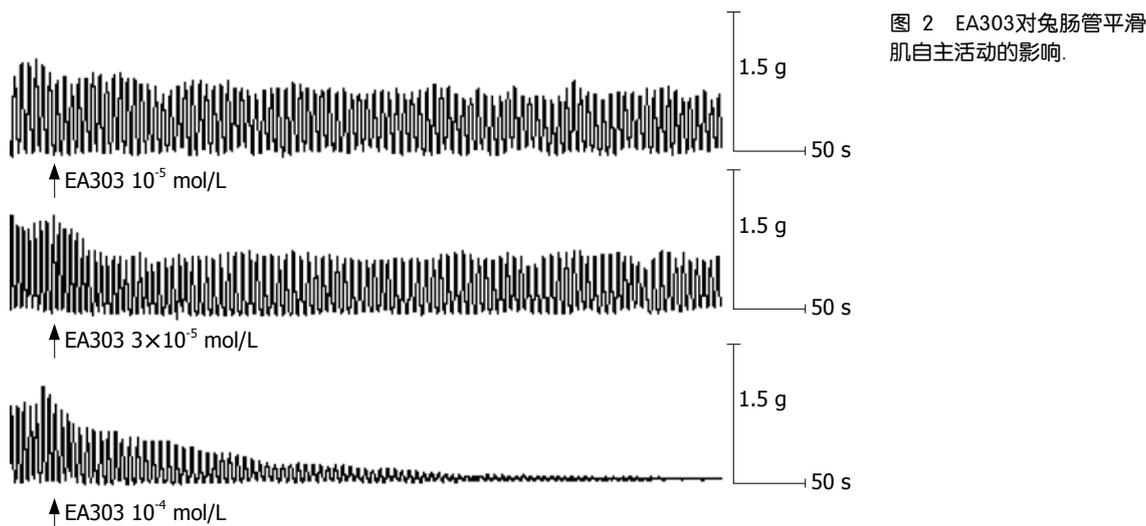


图 2 EA303对兔肠管平滑肌自主活动的影响.

活动具有抑制作用. 结合本文整体实验部分, 我们推测EA303的止泻机制可能是与降低平滑肌的振幅和张力有关. 但具体作用机制有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 闫彦芳, 张壮, 赵可星, 吴爱明, 吕滢, 王硕仁. 萸黄连赤石脂禹余粮汤对小鼠蓖麻油性腹泻及胃肠推进运动的影响. 中国实验方剂学杂志 2007; 13: 58-60
- 2 王新均, 熊顺华, 朱克刚, 何华琼, 王兴文. 雌二醇对家兔离体小肠平滑肌收缩活动的影响. 郧阳医学院学报 2006; 25: 19-21
- 3 张根水, 魏毅, 张贵平. 厚朴酚对小鼠的止泻作用研究. 现代中西医结合杂志 2007; 4: 461-462
- 4 魏巍, 傅守廷, 李雪, 文敏, 胡春. 吗啡甲基茶碱满酮对胃肠道的作用及机制研究. 中国新药杂志 2008; 17: 1848-1854
- 5 谢世荣, 高明, 韩再虹, 刘琳, 黄彩云, 刘春晖, 任彩霞, 郭瑞娟, 吴永融, 杨晓. 复方儿茶水提液的抗腹泻和抗炎效应. 中国临床康复 2006; 10: 69-71
- 6 刘嵩, 谭大琦, 卢笑丛, 李卫星, 李秋华, 严春海. 广朴止泻液药效学研究. 医药导报 2008; 27: 778-781
- 7 迟莉, 李茹柳, 徐颂芬, 潘怀耿, 郭文峰, 王静, 陈蔚文. 白术黄芪新方镇痛抗炎作用和对胃肠运动影响的研究. 中药药理与临床 2007; 23: 8-9
- 8 陈景勇, 林璞粤. 止泻颗粒止泻作用的实验研究. 井冈山学院学报 2007; 28: 115-116
- 9 王丽敏, 卢春风, 路雅真, 傅正宗, 刘娟. 老鹳草鞣质类化合物的抗腹泻作用研究. 黑龙江医药科学 2003; 26: 28-29
- 10 任远, 崔祝梅, 马骏, 黄正良, 杨峰, 边英梅. 虎梅止泻冲剂药效学研究. 中成药 1997; 19: 27-30
- 11 罗学娅, 高卫, 贾丛伟, 齐丙迪, 王纪人, 李金红. 嗜酸性乳杆菌培养上清液对实验性腹泻的作用. 中国药学 2007; 42: 1908-1910
- 12 刘朝晖, 佟继铭, 崔箭, 崔勋. 野罂粟全草水煎剂止泻作用的实验研究. 四川中医 2006; 24: 36-37
- 13 周干南, 胡芝华, 汪亚先, 张康宣. 小鼠腹泻模型的制备与腹泻指数的应用. 中草药 1994; 25: 195-199

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志投稿方式

本刊讯 本刊只接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail, 印刷版. 在线投稿网址: <http://wcjd.wjgnet.com>/在线提交未成功, 请通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538 1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址<<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>>审稿过程平均时间需要14 d. 来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审. 接受后的稿件作者需缴纳稿件处理费及发表费, 文章发表后可获得2本样刊及20套单行本(稿酬). (科学编辑: 李军亮 2009-09-18)