

补肾方骨青颗粒对佐剂性关节炎大鼠的干预和影响软骨表达酸敏感离子通道 3 的实验研究

郭 婕,张前德*

(南京医科大学第一临床医学院中医内科学系,江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:** 观察补肾方骨青颗粒对佐剂性关节炎 (adjuvant arthritis, AA) 大鼠的干预作用及对软骨酸敏感离子通道 3 (acid-sensitive ion channel 3, ASIC3) 表达的影响。**方法:** 将大鼠随机分成空白对照组、AA 模型组、阳性对照药组 (阿司匹林 50 mg/kg)、骨青颗粒治疗剂量组 (8.4 g 生药/kg)、骨青颗粒高剂量组 (16.8 g 生药/kg)。除空白对照组外其余各组大鼠左后足趾皮内注射完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 诱导 AA, 致炎后第 10 天起各组灌胃给予相应药物, 连续给药 10 d。记录大鼠体重足趾容积和关节炎评分, 实验结束后, 光学显微镜观察大鼠踝关节病理变化, 用 RT-PCR 和 Western blot 分析大鼠膝关节软骨细胞中 ASIC3 mRNA 及蛋白表达。**结果:** 经治疗后, 骨青颗粒能明显抑制 AA 大鼠踝关节的肿胀, 显著降低 AA 大鼠关节软骨细胞 ASIC3 mRNA 及蛋白的表达, 效果与阳性对照药物阿司匹林无显著性差异。**结论:** 骨青颗粒可减轻佐剂性关节炎大鼠的关节炎症, 保护关节软骨, 并能下调软骨 ASIC3 的表达。

[关键词] 骨青颗粒; 佐剂性关节炎; 软骨; 酸敏感离子通道 3

[中图分类号] R684.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)06-773-06

GuQing granules can treat the adjuvant arthritis rat and regulate the acid-sensitive ion channel

GUO Jie, ZHANG Qian-de*

(Department of Traditional Chinese Internal Medicine, NJMU, Nanjing 210029)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative effect of GuQing granules on the adjuvant arthritis rats, and detect whether GuQing granules could regulate the expression of acid-sensitive ion channel 3 (ASIC3) in articular cartilage. **Methods:** The rats were randomly divided into five groups: blank control group, adjuvant arthritis model group, positive control group (aspirin 50 mg/kg), GuQing granules group of therapeutic dose (8.4 g crude drug/kg), GuQing granules group of high dose (16.8 g crude drug/kg). Except the rats in blank control group, all the rats were injected intradermally with complete Freund's adjuvant (CFA) at left toes to induce adjuvant arthritis model. Ten days after injection, all rats of each group were administration with corresponding drugs for 10 days. The weight, volume of right foot and arthritis scores of rats were recorded, the pathological changes of rat ankle joint were observed by optical microscope, and the mRNA and protein expression of ASIC3 in rat knee cartilage were analyzed by RT-PCR and Western blot. **Results:** GuQing granules significantly inhibited the paw swelling of rats ankle after treatment, the mRNA and protein expression of ASIC3 in knee cartilage decreased after GuQing granules treatment. There was no significant difference between the positive control aspirin group and GuQing granules treatment group. **Conclusion:** GuQing granules can reduce the inflammation of adjuvant arthritis rats, protect articular cartilage and down-regulate the expression of ASIC3.

[Key words] GuQing granules; adjuvant arthritis; articular cartilage; acid-sensitive ion channel 3

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(6): 773-778]

类风湿关节炎(RA)是一种以关节滑膜炎为特

征的慢性系统性自身免疫性疾病,主要侵犯手足小关节。主要病理变化为关节滑膜细胞增生、炎性细胞浸润、滑膜翳形成,最终导致软骨及骨组织的侵蚀和破坏。非甾体类抗炎药(NSAIDs)可减轻关节疼痛和肿胀症状,但不能改变疾病的病程或阻止关

[基金项目] 教育部高等学校博士学科点专项科研基金 (20093237110005)

*通讯作者, E-mail: zhangqiande@njmu.edu.cn

节的破坏。改善病情的抗类风湿药物(DMARDs)虽然可以延缓病情的进展,但长期服用不良反应明显且易导致肝肾功能损害。而中医中药在治疗RA特别是软骨保护方面显示了一定的潜力和优势。中医理论认为,RA主要是由于正气不足,腠理不密,卫外不固,感受风、寒、湿、热之邪气所致,而内因是发病的基础。因此,临床上常用补肾法治疗类风湿性关节炎。骨青颗粒是由补肾名方青蛾丸加减而成,由补骨脂、骨碎补、杜仲、乌梢蛇4味中药组成,在临床作为经验方治疗RA取得了良好的疗效。因此,我们想进一步通过实验研究验证其疗效、探索其机制。

RA的动物模型有多种,其中最为常用的是弗氏完全佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)诱导的佐剂性关节炎(adjunct arthritis, AA),以及II型胶原(collagen II, CII)诱导的胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)模型。AA模型常运用于大鼠,是最为经典的RA动物模型,其优点在于操作简单,技术成熟,造模成功率较高,试剂易于获得,成本低廉,且模型动物对环境要求低,实验过程中动物死亡的风险小^[1]。因此我们以AA模型为研究对象,观察不同剂量骨青颗粒对AA大鼠的干预及可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料

SD大鼠,雄性,实验初始体重(180±20)g,南京医科大学实验动物中心提供,实验室温度控制在20~25℃,湿度在50%~60%,自由摄食、饮水。

骨青颗粒由江苏省中医院提供。阿司匹林购于南京白敬宇制药有限责任公司,弗氏完全佐剂购于美国Sigma公司,TRIzol和cDNA逆转录合成试剂盒购于美国Invitrogen Life Technologies公司,PCR试剂盒购于北京BIOTEKE公司,引物由上海生工生物公司合成,ASIC3抗体购于英国Abcam公司,GAPDH抗体购于上海康成公司,二抗购于武汉Boster公司,发光液购于美国Cell Signal Technology公司。

1.2 方法

1.2.1 AA大鼠模型的制备、给药和取材^[2-3]

50只大鼠,随机分为空白对照组、AA模型组、阳性对照药组(阿司匹林50 mg/kg)、骨青颗粒治疗剂量组(8.4 g生药/kg)、骨青颗粒高剂量组(16.8 g生药/kg)(中药给药剂量按人与动物给药剂量换算

得到,高剂量为治疗剂量的2倍)。除空白对照组外,其余各组大鼠左侧后足跖皮内注射CFA 0.1 ml致炎,造成AA大鼠模型。各给药组AA大鼠于第10~19天分别灌胃相应的药物,空白对照组与模型组给予等容量的去离子水。26 d后处死动物,浸入0~4℃的0.1%新洁尔灭液中浸泡,取双侧踝关节,置于4%多聚甲醛固定,用于病理切片;用手术刀片刮取双侧膝关节软骨,每只大鼠可采集约30 mg,立即液氮冻存。

1.2.2 关节炎指数评分和足容积的测定

AA模型的原发病变属急性应激反应,表现为致炎侧的关节、足跖红肿,致敏后即可出现,18~24 h达峰值,持续5 d后逐渐减轻;继发病变属自身免疫应答反应,表现为造模8~9 d后再度出现的致炎侧、非致炎侧(对侧)足跖肿胀^[2]。因此测量继发侧的足容积较为准确。

各组大鼠分别于致炎前(0 d)、致炎后第3、7、11、15、18、21天称量体重,测量右侧(继发侧)足容积,并且对每只大鼠继发侧足爪采用关节评分法。评分标准^[4]:0分:无红肿;1分:足小趾关节红肿;2分:趾关节、足跖均红肿;3分:踝关节以下均红肿;4分:包括踝关节全部红肿。

1.2.3 病理形态学检查

踝关节标本置于4%多聚甲醛固定48 h后,10%硝酸脱钙2 d,NaOH溶液中和,流水冲洗2 d,脱水,常规石蜡包埋切片,HE染色,在光学显微镜下观察病理组织学变化并摄片。

1.2.4 RT-PCR

取软骨样品、称重,用TRIzol提取总RNA,电泳检测完整性,浓度测试后-70℃保存。各取1 μg总RNA用M-MLV逆转录酶逆转录成cDNA,加入特异性引物(上游:5'-TGGAAGGACATGGAAGAGACC,下游3'-GAGCAGAGTGTGCCAGAGC,长度792 bp,退火温度60℃;上游:5'-CAGTGCCAGCCTCGTCTCAT,下游3'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC,长度595 bp,退火温度58.3℃。反应条件是:95℃预变性10 min,95℃变性30 s,退火30 s,72℃延伸1 min;再72℃延伸10 min结束反应,共进行40个循环(内参25个循环)。取6 μl PCR产物进行2.0%的琼脂糖凝胶电泳,电泳结束后Image Lab软件分析。

1.2.5 Western blot

取软骨样品、称重,用凯基蛋白提取试剂盒提取总蛋白,BCA法测定浓度,取50 μg蛋白上样到10%的SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(80 V 30 min,120

V 1 h),待溴酚蓝进入凝胶底部后,把蛋白质再印迹到 PVDF 膜上,分别用 GAPDH 抗体和 ASIC3 抗体孵育,GAPDH 抗体 4℃孵育过夜,ASIC3 抗体 4℃孵育 18 h,加入辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 1 h,发光,凝胶成像分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件分析数据及绘图,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,体重、足容积和关节炎评分采用重复测量资料的方差分析,PCR 和 Western blot 结果分析采用成组设计的方差分析,两两比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠体重、足容积、关节炎评分

空白对照组见大鼠活泼,纳食正常。AA 模型组大鼠纳食减少,体重增长缓慢,部分大鼠体重下降,致炎侧足趾和踝关节肿胀明显,继发侧在致炎后出现 2 次高峰,分别在 11、21 d,2 个高峰之间最低点出现在 15 d,部分大鼠在造模后期出现下肢活动受限。各治疗组给药 5 d 后体型较模型组大,较活泼,未见明显活动受限。各组体重、足容积、关节炎评分

经重复测量资料的方差分析^[5]、Greenhouse-Geisse 校正后,结果表明分组因素有效应($P < 0.05$)。阿司匹林组及骨青颗粒治疗剂量组体重与模型组无明显统计学差异,骨青颗粒高剂量组大鼠造模后 15 d 起体重与模型组比较均有统计学差异;各治疗组大鼠造模 18 d 后足趾及踝关节肿胀明显减轻,足容积和关节炎评分与 AA 模型组比较有显著性差异(图 1,表 1、2)。

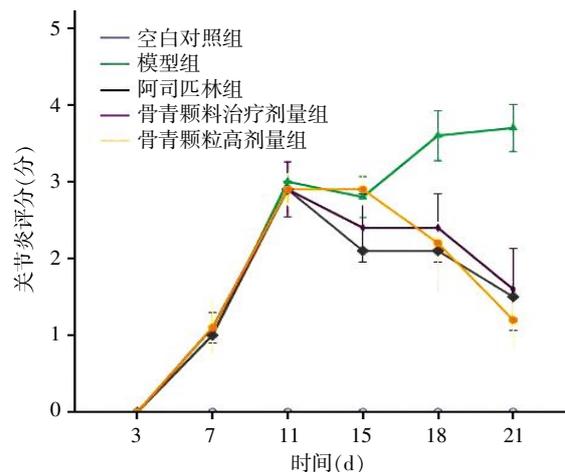


图 1 大鼠关节炎评分

Figure 1 Arthritis scores of rats

表 1 大鼠体重变化

Table 1 Weight changes of rats in each group

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

分 组	0 d	7 d	11 d	15 d	18 d	21 d
空白对照组	230.3 ± 14.9	285.5 ± 18.5	311.4 ± 19.6	325.1 ± 16.4	366.1 ± 14.1	348.3 ± 17.6
模型组	226.9 ± 12.9	261.8 ± 15.7*	254.1 ± 17.4*	262.1 ± 18.4*	271.9 ± 22.9*	277.2 ± 26.1*
阿司匹林组	222.0 ± 8.3	257.5 ± 13.5*	250.1 ± 21.4*	280.6 ± 35.0*	291.2 ± 37.6*	301.6 ± 46.4*
骨青颗粒治疗剂量组	226.7 ± 10.3	260.3 ± 12.4*	252.6 ± 7.6*	279.4 ± 22.8*	290.2 ± 25.1*	296.4 ± 25.7*
骨青颗粒高剂量组	228.3 ± 10.6	265.0 ± 8.8*	257.5 ± 11.5*	293.2 ± 17.4* [△]	305.1 ± 24.1* [△]	313.8 ± 27.4* [△]

与空白对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.01$ 。

表 2 大鼠继发侧足容积变化

Table 2 Changes of right foot volume in rats of each group

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

分 组	0 d	3 d	7 d	11 d	15 d	18 d	21 d
空白对照组	1.417±0.071	1.472±0.059	1.519±0.058	1.544±0.063	1.586±0.069	1.599±0.062	1.636±0.071
模型组	1.428±0.037	1.496±0.047	1.617±0.057**	1.745±0.049**	1.656±0.041*	1.930±0.106**	1.962±0.098**
阿司匹林组	1.444±0.021	1.518±0.046	1.631±0.046**	1.774±0.048**	1.659±0.054*	1.672±0.084 [△]	1.709±0.077* [△]
骨青颗粒治疗剂量组	1.454±0.025	1.527±0.063*	1.641±0.046**	1.787±0.045**	1.711±0.090**	1.746±0.118** [△]	1.722±0.080* [△]
骨青颗粒高剂量组	1.442±0.023	1.497±0.057	1.610±0.096*	1.765±0.053**	1.674±0.050**	1.670±0.093 [△]	1.689±0.057 [△]

与空白对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.01$ 。

2.2 踝关节病理形态学检查

病理学观察结果显示,空白对照组大鼠关节软骨表面光滑,滑膜组织由单层、扁平型滑膜细胞组成,细胞排列规则(图 2A);AA 模型组大鼠关节软骨遭到严重破坏,关节面不光整,大量炎症细胞和

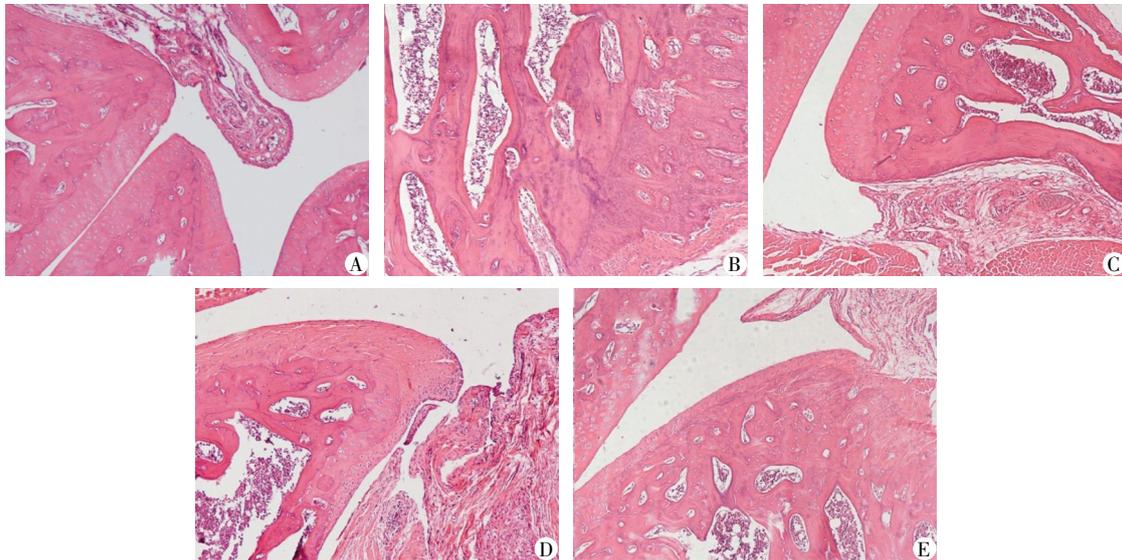
肉芽组织浸润,新生血管明显增多,血管内膜增厚,有明显的血管翳形成,滑膜组织增厚,炎症细胞浸润,滑膜细胞纤维化(图 2B),治疗组可不同程度减轻以上病理变化,炎症细胞浸润减少,新生血管生成减少,滑膜组织轻度增生,软骨受损程度明显减

轻(图 2C~E)。

2.3 膝关节软骨中 ASIC3 mRNA 的表达

RT-PCR 显示 AA 模型组大鼠膝关节软骨中的 ASIC3 mRNA 明显增加,与正常组比较,差异有统

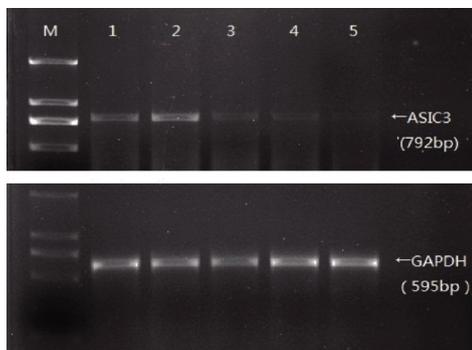
计学意义($P < 0.05, n = 5$)。阿司匹林组、骨青颗粒治疗剂量和高剂量组与模型组比较 ASIC3 mRNA 表达量明显下降,差异有统计学意义 ($P < 0.01, n = 5$,图 3)。



A:空白对照组;B:AA 模型组;C:阿司匹林组;D:骨青颗粒治疗剂量组;E:骨青颗粒高剂量组。

图 2 各组大鼠踝关节膜组织光镜观察(HE,× 200)

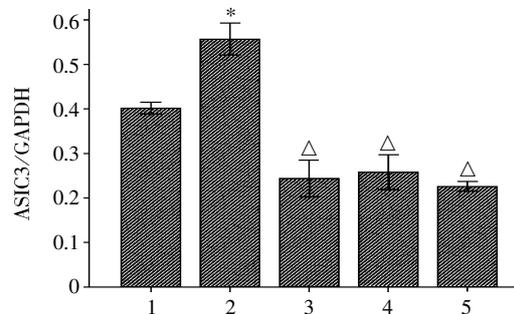
Figure 2 The pathological observation of rat ankle joint by optical microscope(HE,× 200)



M:Marker;1:空白对照组;2:AA 模型组;3:阿司匹林组;4:骨青颗粒治疗剂量组;5:骨青颗粒高剂量组。与空白对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01(n = 5)$ 。

图 3 各组大鼠软骨 ASIC3 mRNA 的表达

Figure 3 ASIC3 mRNA expression in rat knee cartilage



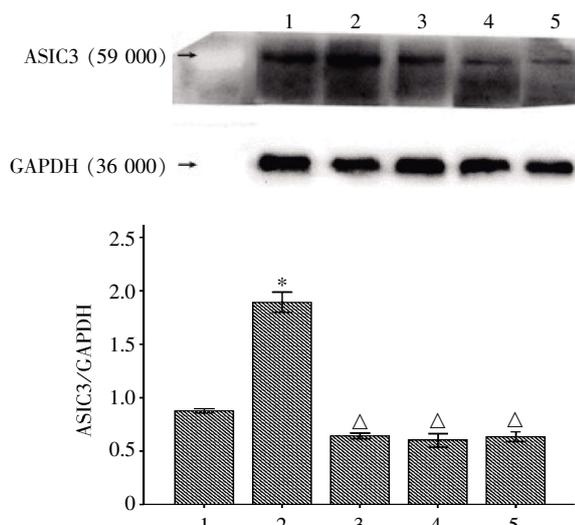
2.4 膝关节软骨中 ASIC3 蛋白的表达

免疫印迹结果进一步证实,AA 模型组大鼠软骨中 ASIC3 蛋白明显增加,与正常组比较,差异有统计学意义($P < 0.01, n = 5$)。阿司匹林组、骨青颗粒治疗剂量和高剂量组与模型组比较 ASIC3 蛋白明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.01, n = 5$,图 4)。

3 讨论

中医理论认为,RA 主要是由于正气不足,腠理不密,卫外不固,感受风、寒、湿、热之邪气所致,内

因是发病的基础。《素问·评热病论》中指出:“邪之所凑,其气必虚。”《济生方·痹篇》曰:“皆体虚、腠理空虚、受风寒湿气而成痹也,骨痹不已,复感于邪,内舍于肾。”^[6]因此,临床上对于慢性反复发作的 RA 患者,常用补肾祛风湿立法治疗类风湿性关节炎。补肾名方青蛾丸出自《圣济总录》,主治肾气虚、五脏虚损、腰膝疼痛。骨青颗粒是由青蛾丸加减而成,由补骨脂、骨碎补、杜仲、乌梢蛇 4 味中药组成。方中补骨脂可温肾助阳,润燥养血,杜仲则能温补肝肾、强筋壮肌,并能加强补骨脂、骨碎补之功效;乌



1: 空白对照组;2: AA 模型组;3: 阿司匹林组;4: 骨青颗粒治疗剂量组;5: 骨青颗粒高剂量组。与空白对照组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.01 (n = 5)$ 。

图 4 各组大鼠软骨 ASIC3 蛋白的表达

Figure 4 ASIC3 protein expression in rat knee cartilage

稍蛇可以祛风、通络、止痉, 治疗风湿顽痹。

大量文献报道补肾中药对关节软骨具有保护作用, 其机制主要有以下几个方面^[7-8]: 抑制促分解细胞因子如 IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-17, 诱导骨髓间充质干细胞(MSCs)的分化, 促进关节软骨基质中胶原和蛋白多糖的表达, 抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的表达, 对关节软骨细胞凋亡的调控如抑制 bcl-2、caspase-3 等基因的表达。而近年来, 一个新的作用靶点——酸敏感离子通道(acid sensing ionchannels, ASICs)在关节炎模型中的作用渐渐被学者们发现。

酸敏感离子通道是一类由胞外酸化所激活的阳离子通道, 属于 Deg/EnaC 家族中的一个成员, 主要通透 Na⁺离子和 Ca²⁺离子^[9]。研究发现人骨细胞和大鼠关节软骨细胞均有 ASICs mRNA 和蛋白的表达^[10-11]。在 AA 大鼠关节软骨中 ASICs 表达明显升高^[12]。ASICs 作为酸感受器主要与痛觉相关, 来源于对 ASIC3 基因敲除小鼠的研究表明 ASICs 可能参与痛觉的形成^[13]。其中, 有文献报道 ASIC3 对 pH 的改变最为敏感, 并证实与继发性的痛觉过敏有着密切的关系^[14]。Ikeuchi 等^[15]报道在 CIA 小鼠关节软骨中 ASIC3 表达明显升高, Kuduk 等^[16]发现将 ASIC3 的选择性阻断剂 amiloride 局部注入大鼠足爪, 可明显减轻由 5-羟色胺和辣椒辣素诱导的伤害性行为; 而用 ASIC3 特异性阻断剂 APETx2 注入大鼠关节皮下, 对关节炎疼痛有明显抑制作用。利用 ASIC3^{-/-}小鼠也取得同样的效果, Karczewski 等^[17]用 APETx2

肌注 CFA 造成的关节炎模型大鼠, 再次证明了 ASIC3 在炎性痛觉中的作用。

除了与痛觉的联系, 胞外酸化环境还能明显抑制体外培养软骨细胞增殖、促进软骨细胞凋亡, 并且酸性环境能增加组织蛋白酶 K 的表达, 可能参与类风湿性关节炎中关节软骨的破坏过程^[18]。在 AA 模型中, ASIC3 的选择性阻断剂 amiloride 能明显升高关节炎鼠关节软骨细胞基质成分 II 型胶原和蛋白多糖表达量, 减轻 AA 大鼠关节软骨破坏^[19], 并能抑制关节软骨细胞凋亡, 从而发挥对关节软骨的保护作用^[20]。

本研究中, 动物实验和病理实验发现骨青颗粒有良好抗炎镇痛作用, 并能减轻 AA 大鼠关节软骨的损伤。本研究进一步通过 RT-PCR 和 Western blot 的方法检测了各组大鼠踝关节软骨中 ASIC3 mRNA 和蛋白的表达, 结果发现, AA 模型组大鼠的踝关节软骨中 ASIC3 表达明显升高, 而骨青颗粒治疗剂量组和高剂量组均能明显抑制 ASIC3 基因和蛋白的表达, 与模型组比较有统计学差异, 高剂量的骨青颗粒组对 ASIC3 mRNA 的抑制作用甚至比阳性对照阿司匹林组还要显著, 提示抑制 ASIC3 的表达可能是骨青颗粒的抗炎镇痛和保护软骨作用的机制之一。

[参考文献]

- [1] Bendele A. Animal models of rheumatoid arthritis [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2001, 1(4): 377-385
- [2] 冯 芳, 丁志建, 刘 俊. 佐剂性关节炎大鼠模型的实验研究[J]. 天津药学, 2004, 16(2): 1-4
- [3] 陈柏松, 徐玉东, 钟淑琦, 等. 大鼠佐剂性关节炎模型的建立与评价 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2005, 39(6): 489-491
- [4] 孔 薇, 李 俊, 王婷玉, 等. II 型胶原诱导关节炎大鼠模型的制备及评价 [J]. 安徽医科大学学报, 2008, 43(2): 13-177
- [5] 丛 珊, 李 凡. 医学研究中不等距重复测量资料的分析及在 SPSS16.0 中的实现[J]. 数理医药学杂志, 2009, 22(6): 649-651
- [6] 焦树德. 诊治类风湿关节炎的体会 [J]. 中医杂志, 1982, 20(1): 16-19
- [7] 郭 婕, 张前德. 补肾中药对关节软骨的保护作用机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(12): 2515-2518
- [8] 张前德, 时彦标, 谈文峰, 等. 雷公藤甲素对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞系 MH7A 中 VEGF、MMP-9 水平变化的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008,

28(7):902-905

[9] Benos DJ, Stanton BA. Functional domains within the degenerin/epithelial sodium channel (Deg/ENaC) superfamily of ion channels [J]. *J Physiol*, 1999, 520 (Pt3): 631-644

[10] Jahr H, van Driel M, van Osch GJ, et al. Identification of acid-sensing ion channels in bone [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337(1):349-354

[11] 袁凤来, 陈飞虎, 李霞, 等. 大鼠关节软骨酸敏感离子通道的表达[J]. *安徽医科大学学报*, 2007, 42(5):513-515

[12] 袁凤来, 陈飞虎, 黄应学, 等. 酸敏感离子通道在大鼠佐剂性关节炎关节软骨中的表达 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2008, 12(5):321-324

[13] Chen CC, Zimmer A, Sun WH, et al. A role for ASIC3 in the modulation of high-intensity pain stimuli [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(13):8992-8997

[14] Ikeuchi M, Kolker SJ, Burnes LA, et al. Role of ASIC3 in the primary and secondary hyperalgesia produced by joint inflammation in mice [J]. *Pain*, 2008, 137(3):662-669

[15] Ikeuchi M, Kolker SJ, Sluka KA. Acid sensing ion channel 3 expression in mice knee joint afferents and effects of carrageenan-induced arthritis [J]. *Pain*, 2009, 10(3): 336-342

[16] Kuduk SD, Chang RK, Wai JM, et al. Amidine derived inhibitors of acid-sensing ion channel-3 (ASIC3) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(15):4059-4063

[17] Karczewski J, Spencer RH, Garsky VM, et al. Reversal of acid-induced and inflammatory pain by the selective ASIC3 inhibitor, APETx2 [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(4):950-960

[18] 荣超, 陈飞虎, 江晟, 等. 胞外酸化对体外培养大鼠关节软骨细胞增殖与凋亡及组织蛋白酶 K mRNA 的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(1):34-39

[19] 袁凤来, 陈飞虎, 陆伟国, 等. 酸敏感离子通道阻断剂 amiloride 对佐剂性关节炎大鼠关节软骨损伤的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(7):895-900

[20] 张腾跃, 陈飞虎, 王念, 等. 酸敏感离子通道阻断剂阿米洛利对佐剂性关节炎大鼠关节软骨细胞凋亡抑制作用的初步研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 15(1):41-46

[收稿日期] 2012-01-23

科技出版物中阿拉伯数字的书写规则

1. 为使多位数字便于阅读, 可将数字分成组, 从小数点起, 向左或向右每 3 位分成 1 组, 组间留空隙 (约为一个汉字的 1/4), 不得用逗号、圆点或其他方式。
2. 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。
3. 阿拉伯数字不得与除万、亿及法定计量单位词头外的汉字数字连用。如 453 000 000 可写成 45 300 万或 4.53 亿或 4 亿 5 300 万, 但不能写成 4 亿 5 千 3 百万; 三千元写成 3 000 元或 0.3 万元, 但不能写成 3 千元。
4. 一个用阿拉伯数字书写的数值, 包括小数与百分数, 不能拆开转行。
5. 表示用阿拉伯数字书写的数值范围, 使用波浪号“~”。如 10%~20%, (2~6)×10³ 或 2×10³~6×10³, 30~40 km。

(本刊编辑: 接雅俐)