

Toll 样受体在真菌性角膜炎中的调控作用

王露萍 综述 吴欣怡 审校

【摘要】 真菌性角膜炎(FK)是一种严重的致盲眼病,而 Toll 样受体(TLRs)在哺乳动物识别真菌的过程中发挥重要作用。大量证据表明,TLRs 启动 FK 的天然免疫,也参与机体针对真菌的获得性免疫反应。本文探讨了 TLRs 与非 TLRs 信号通路的相互作用、TLRs 信号通路的负性调节因子及 TLRs 在角膜真菌感染中的作用,以期对角膜真菌感染的治疗提供新的策略。

【关键词】 角膜炎, 真菌性; Toll 样受体; 信号转导; Nod 样受体; Dectin-1; 免疫耐受

Regulation of Toll-like receptors in fungal keratitis Wang Luping, Wu Xinyi. Department of Ophthalmology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: Wu Xinyi, Email: xywu8868@163.com

[Abstract] Fungal keratitis (FK), a potential blinding disease, has been difficult to treat due to the limited number of approved antifungal drugs and the taxing dosing regimen. Toll-like receptors (TLRs) function as the pattern recognition receptors (PRRs) in mammals and play an essential role in the recognition of fungal components. There is a great amount of evidence that TLRs initiate the innate immunity in the FK. Furthermore, TLRs also play roles in shaping fungal-specific humoral and cellular adaptive immune responses. This review described the recent advances in interaction between TLRs and non-TLRs signal transduction, negative regulator and function of TLRs in corneal fungal infection.

[Key words] Keratitis, fungal; Toll-like receptors; Signal transduction; Nod-like receptors; Dectin-1; Immune tolerance

真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)是一种由致病真菌引起的致盲率极高的感染性角膜病变。FK 的发病与植物性外伤密切相关,如不能及时治疗将导致角膜穿孔、失明,甚至眼球摘除。随着抗生素、糖皮质激素和免疫抑制剂的广泛应用以及角膜接触镜佩戴者的增多,FK 的发病率不断升高,在某些地区甚至跃居感染性角膜疾病首位^[1-3],其中镰刀菌和曲霉菌是主要的致病菌^[4-5]。角膜与角膜缘是多层次、多功能的防御组织,泪膜均匀地涂布于角膜表面。泪液可通过机械冲刷及其内含的抗菌成分,如分泌型免疫球蛋白、溶菌酶、 β 溶素、乳铁蛋白等,抑制微生物生长,构成了眼表天然免疫的一道屏障。

1 角膜 Toll 样受体

研究表明,角膜上皮具有识别病原体的能力,构成角膜防御的第一道防线。眼表模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)主要表达在角膜上皮细胞和树突状细胞(dendritic cells, DCs)等细胞膜的表面^[6]。目前,PRRs 家族包括 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)、Nod 样受体(Nod-like

receptors, NLRs)、RIG-I 样受体(RIG-I like receptors, RLRs)和 C 型凝集素受体家族 4 类^[7]。TLRs 存在于细胞膜及内吞体上, NLRs 及 RLRs 存在于细胞质中,三者共同发挥对病原相关分子模式的识别作用^[8]。

角膜 TLRs 可识别细菌、真菌、病毒等不同病原体,诱导炎症细胞因子及防御介质的产生。目前认为,识别真菌的 TLRs 有 TLR2、TLR4 和 TLR9。TLR2 可以识别真菌细胞壁的酵母聚糖、甘露聚糖等。TLR4 是一种广谱的识别受体,识别真菌细胞壁的多聚糖^[9]。TLR9 识别真菌 DNA,烟曲霉菌 DNA 可刺激 DCs 产生促炎性细胞因子^[10]。

2 角膜 TLRs 信号转导通路及其与非 TLRs 信号转导通路的相互作用

角膜 TLRs 下游信号通路包括髓样分化因子 88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)依赖的经典途径、MyD88 依赖的促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径和 MyD88 非依赖的 β 干扰素 TIR (Toll/interleukin-1 receptor)结构域接头分子途径。角膜 TLR2、TLR4 被激活后诱导核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的活化。NF- κ B 是重要的炎症调节因子,在 TLRs 介导的信号转导通路中具有不可替代的作用,可以调节白细胞介素-1

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.10.019

基金项目:国家自然科学基金项目(81470604)

作者单位:250012 济南,山东大学齐鲁医院眼科

通信作者:吴欣怡, Email:xywu8868@163.com

(interleukin-1, IL-1)、IL-8、IL-6、巨噬细胞炎症蛋白-2、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 α 干扰素等的基因转录^[11-12]。MAPK 信号通路主要参与细胞增生、分化、转化和凋亡的调节,与炎症、肿瘤等多种疾病密切相关。此外,TLRs 信号通路还与其他信号途径存在交叉,如磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 途径,能诱导 MyD88 与 PI3K 形成复合物,并且 PI3K 的激活可反馈调节 TLRs 信号传导^[12]。

在天然免疫细胞中,TLRs 和非 TLRs 共同作用,产生炎症细胞因子和针对特定病原体的获得性免疫。核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) 家族是一个庞大的家族,其中最具有代表性的是 NOD1 和 NOD2,其氨基末端均含有半胱天冬酶活化募集结构域 (caspase-activating and recruitment domain, CARD)。NOD1 和 NOD2 激活后迅速形成寡聚体,以 CARD-CARD 的方式引起下游 RIP2 (receptor-interacting protein 2) 的聚集,介导信号通路关键因子 NF- κ B 的上调,诱导 IL-1 β 等促炎细胞因子的产生,同时 NF- κ B 的活化又可上调某些蛋白,如 NOD2 和 TLR2 等的表达。NLRs 是细胞质识别受体,TLRs 是膜识别受体,分布在细胞不同部位,识别不同类型的配体^[13]。在角膜细胞中,NOD2 识别进入细胞质内的配体胞壁酰二肽后,可与 TLR2 激活的信号通路相互作用,上调 NF- κ B 的表达^[14]。因此,NLRs 信号转导通路 TLRs 信号转导通路相互补充,协同发挥免疫调节作用。

在抗真菌免疫反应中,TLRs 和 dectin-1 在吞噬作用、活性氧合成和炎症因子表达 3 个方面存在协同增强的作用^[15]。Dectin-1 属于 C 型植物凝集素家族,主要通过识别 β -(1,3) 葡聚糖来发挥重要的抗真菌免疫作用。Leal 等^[16]建立 dectin-1 缺乏的真菌性角膜炎小鼠模型,发现其细胞浸润和真菌清除作用与对照组相比明显降低,认为在感染性角膜中烟曲霉菌表达的葡聚糖激活了角膜巨噬细胞中 dectin-1 的表达,刺激 IL-1 β 和巨噬细胞趋化因子 1 的产生,激活 IL-1R1/MyD88 通路,引起角膜基质多形核中性粒细胞 (polymorphonuclear neutrophils, PMNs) 的募集以及 TLR4 依赖的真菌清除^[17]。烟曲霉菌感染人气道上皮细胞后,沉默 TLRs 可使 dectin-1 的表达受到显著抑制,因此认为烟曲霉感染时 dectin-1 和 TLR2 在功能上具有协同作用:一方面,dectin-1 识别真菌细胞壁葡聚糖,活化 TLR2 并激活下游 MyD88,增强 TLR2 下游 NF- κ B 的活性,诱导更多的炎症因子和趋化因子产生;另一方面,TLR2 下游信号通路的激活能够协同 dectin-1 功能,诱导细胞产生更多的活性氧产物^[18]。

3 TLRs 信号通路的负向调控

角膜过度的炎症反应可导致严重的炎症损伤,形成瘢痕。TLRs 信号抑制因子可避免过多炎症因子的产生,这些抑制因子表达的减少将导致严重的角膜损伤。目前已知的 TLRs 信号通路的负性调节因子包括 MyD88 短片段、单免疫球蛋白 IL-1 受体相关分子 (single immunoglobulin IL-1 receptor-related molecule, SIGIRR)、Tollip (Toll/IL-1R domain containing inhibitory protein)、ST2^[19-20]。SIGIRR 过表达可减轻人气道上皮细胞株 H292 细胞对脂多糖的炎症反应,抑制 H292 细胞产

生 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子^[21]。Tollip 可抑制 IL-1 受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK) 的表达,ST2 抑制 MyD88 和 Mal (MyD88-adaptor-like) 的表达。

Xu 等^[22]报道,在 TLRs 配体刺激时,主要组织相容性复合体 I 类分子 (major histocompatibility complex- I, MHC- I) 缺陷鼠较正常鼠产生更多的促炎性细胞因子,对脂多糖更加敏感。巨噬细胞表面的 MHC- I 与 CD8⁺ T 细胞相互作用,导致 TLRs 介导的细胞因子表达减少,由此证明 MHC- I 能负向调控 TLRs 介导的免疫反应。

近年来研究发现 BCAP (B-cell adapter for PI3K) 包含功能性 TIR 结构域,参与 TLRs 信号转导通路,抑制 NF- κ B 的活化,参与 PI3K 的活化,进而介导 TLRs 的负向调控^[23]。研究证实,BCAP 缺陷的巨噬细胞和 BCAP 缺陷小鼠对 TLRs 激动剂高度敏感,激活 PI3K 的能力降低,并且产生更多的促炎性细胞因子^[24]。此外,BCAP 还可通过 IL-1R 家族通路调节 T 细胞的增生和分化^[23]。

4 TLRs 在角膜抗真菌免疫中的作用

TLRs 作为联系天然免疫与获得性免疫的桥梁,能在抗原识别与获得性免疫的启动之间建立潜在的联系。各种 TLRs 在病原体入侵后的几分钟内即可通过相同或不同的信号转导途径诱导一系列基因活化,使细胞分泌促炎性细胞因子和趋化因子,快速控制感染性病原体的复制,协同刺激因子表达上调,抗原递呈能力增强,从而启动获得性免疫^[9]。角膜上皮细胞 TLR2 和 TLR4 主要识别烟曲霉菌和镰刀菌属,并通过 NF- κ B 诱导炎症细胞因子表达,趋化 PMNs 向感染灶迁移以杀灭和清除病原体,从而介导角膜的抗真菌感染免疫反应^[25-27]。

已有临床研究证实,TLRs 配体可作为哮喘和过敏性鼻炎新的治疗靶点^[28]。Guo 等^[29]研究显示,TLR2 配体酵母多糖、TLR4 配体脂多糖及烟曲霉菌均可刺激永生生化人角膜上皮细胞分泌炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-6。含 TLR2-siRNA 或 TLR4-siRNA 的质粒转染角膜上皮细胞后,角膜上皮细胞中 TLR2 和 TLR4 的 mRNA 及蛋白表达水平均受到显著抑制,炎症细胞因子表达下调,炎症细胞浸润程度降低,角膜炎症反应减轻,炎症损伤降低。该研究为探索利用基因沉默治疗角膜真菌感染的新方法提供了理论依据。

不同的 TLRs 配体可刺激 CD4⁺ T 细胞分化形成 Th1 或 Th17 等不同种类的 T 细胞,决定 Th1/Th2 之间的平衡以及 Th17 的分化^[30]。TLR4 通过产生促炎性细胞因子 TNF 等,诱导 Th1 型免疫反应,而 TLR2 通过产生抗炎性细胞因子 IL-10 等,诱导 Th2 型免疫反应。Th2 细胞可分泌 IL-4、IL-5、IL-10 等细胞因子,诱导 B 细胞增生分化为浆细胞,产生针对病原体的特异性抗体,发挥调理、中和及激活补体的作用,介导体液免疫^[10]。

5 TLRs 在角膜对真菌免疫耐受中的作用

TLRs 在角膜抗真菌免疫中发挥双重作用,一方面可以清除和杀灭病原体,另一方面可损伤和破坏组织。免疫耐受对于控制早期感染及防止过度炎症造成的角膜损伤具有重要作用。

免疫耐受的建立和维持有赖于 miR-146a, 其作用靶点主要是 MyD88 信号通路, 包括 IRAK1、IRAK2 和 TRAF6^[31]。TLRs 配体可诱导 miR-146a、miR-155 和 miR-132 等 miRNA 的表达增加, 进而影响 TLRs 信号通路的激活, 最终形成对真菌的免疫耐受^[32]。

脂多糖预处理永生人角膜基质细胞可抑制 IL-8 和 IL-6 的表达, 增加永生人角膜基质细胞中抗菌肽 CCL20 (CC chemokine-ligand 20) 和 T β 4 (thymosin β 4) 的表达^[33-34]。IL-8 是主要的 PMNs 趋化因子, 趋化 PMNs 向角膜基质募集, 而 PMNs 是引起角膜炎症的主要细胞, 最终形成角膜溃疡。脂多糖预处理引起的 IL-8 表达降低可能引起 PMNs 向角膜基质细胞迁移数目减少。抗菌肽 CCL20 具有直接抗细菌、真菌和病毒的作用^[35-36]。免疫耐受引起的 CCL20 表达上调可增强角膜基质细胞的抗感染能力。

6 小结

真菌经破损的角膜上皮侵入上皮下层组织后, 黏附于细胞外基质成分, 通过产生多种酶类降解破坏角膜组织并促进菌丝在角膜中的扩散, 同时在真菌和宿主细胞诱导的细胞因子、趋化因子作用下, 通过模式识别启动天然免疫应答及获得性免疫应答。FK 的免疫机制与全身感染所产生的免疫是否完全相同尚有待进一步研究。深入研究角膜真菌感染的免疫机制将对全面认识真菌性角膜炎的发病机制、引导正确选择抗真菌药物以及结合应用免疫调节方法来预防和治疗角膜真菌感染提供极大帮助。

参考文献

- [1] Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty [J]. *Br J Ophthalmol*, 2001, 85 (9) : 1070-1074. doi: 10.1136/bjo.85.9.1070.
- [2] Xie L, Shi W, Liu Z, et al. Lamellar keratoplasty for the treatment of fungal keratitis [J]. *Cornea*, 2002, 21 (1) : 33-37.
- [3] 臧新杰, 翟华蕾, 史吉海, 等. 山东省眼角膜供体的临床应用分析 [J]. *眼科*, 2005, 14 (3) : 168-171. doi: 10.3969/j.issn.1004-4469.2005.03.011.
- [4] Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasu S, et al. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis. A three-year study [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2003, 51 (4) : 315-321.
- [5] Xuguang S, Zhixin W, Zhiqun W, et al. Ocular fungal isolates and antifungal susceptibility in northern China [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143 (1) : 131-133. doi: 10.1016/j.ajo.2006.09.042.
- [6] 李娜, 赵桂秋. 真菌性角膜炎免疫机制研究进展 [J]. *中华眼科杂志*, 2010, 47 (4) : 378-381. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.04.024.
- [7] Hardison SE, Brown GD. C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13 (9) : 817-822. doi: 10.1038/ni.2369.
- [8] 吴佳音, 吴欣怡. NOD 样受体与眼部炎症性疾病的相关研究进展 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2011, 29 (10) : 1001-1005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2011.10.003.
- [9] Santamaria R, Rizzetto L, Bromley M, et al. Systems biology of infectious diseases; a focus on fungal infections [J]. *Immunobiology*, 2011, 216 (11) : 1212-1227. doi: 10.1016/j.imbio.2011.08.004.
- [10] Wüthrich M, Deepe GS Jr, Klein B. Adaptive immunity to fungi [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30 (4) : 115-148. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074958.
- [11] 徐玲娟, 谢立信. 真菌性角膜炎的分子机制研究进展 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2010, 12 (3) : 237-240. doi: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2010.03.020.
- [12] Laird MH, Rhee SH, Perkin DJ, et al. TLR4/MyD88/PI3K interactions regulate TLR4 signaling [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85 (6) : 966-977. doi: 10.1189/jlb.1208763.
- [13] Creagh EM, O'Neill LA. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity [J]. *Trends Immunol*, 2006, 27 (8) : 352-357. doi: 10.1016/j.it.2006.06.003.
- [14] Wu JY, Zhang YT, Wu XY. The crosstalk between TLR2 and NOD2 in *Aspergillus fumigatus* keratitis [J]. *Mol Immunol*, 2015, 64 (2) : 235-243. doi: 10.1016/j.molimm.2014.11.021.
- [15] Underhill DM. Collaboration between the innate immune receptors dectin-1, TLRs, and Nods [J]. *Immunol Rev*, 2007, 219 (1) : 75-87. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00548.x.
- [16] Leal SM Jr, Cowden S, Hsia YC, et al. Distinct roles for dectin-1 and TLR4 in the pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* keratitis [J/OL]. *PLoS Pathog*, 2010, 6 (7) : 129-134 [2015-03-11]. <http://journals.plos.org/plospathogens/article?doi=10.1371/journal.ppat.1000976>. doi: 10.1371/journal.ppat.1000976.
- [17] 胡颖峰. Dectin-1 在角膜抗真菌免疫中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30 (3) : 270-272. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.03.021.
- [18] 王权, 孙文逵, 苏欣, 等. TLR2 对曲霉感染支气管上皮细胞时 Dectin-1 表达的影响 [J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34 (12) : 883-888. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.12.002.
- [19] Wald D, Qin J, Zhao Z, et al. SIGIRR, a negative regulator of Toll-like receptor-interleukin 1 receptor signaling [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4 (9) : 920-927. doi: 10.1038/ni968.
- [20] Burns K, Clatworthy J, Martin L, et al. Tollip, a new component of the IL-1RI pathway, links IRAK to the IL-1 receptor [J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2 (6) : 346-351. doi: 10.1038/35014038.
- [21] 马毅, 胡斌, 程东辉, 等. SIGIRR 对脂多糖诱导的人气道上皮细胞炎症反应的抑制作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30 (1) : 102-104. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2013.01.033.
- [22] Xu S, Liu X, Bao Y, et al. Constitutive MHC class I molecules negatively regulate TLR-triggered inflammatory responses via the Fps-SHP-2 pathway [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13 (6) : 551-559. doi: 10.1038/ni.2283.
- [23] Troutman TD, Hu W, Fulencheck S, et al. Role for B-cell adapter for PI3K (BCAP) as a signaling adapter linking Toll-like receptors (TLRs) to serine/threonine kinases PI3K/Akt [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (1) : 273-278. doi: 10.1073/pnas.1118579109.
- [24] Ni M, MacFarlane AW, Toft M, et al. B-cell adaptor for PI3K (BCAP) negatively regulates Toll-like receptor signaling through activation of PI3K [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (1) : 267-272. doi: 10.1073/pnas.1111957108.
- [25] Zhao J, Wu XY. *Aspergillus fumigatus* antigens activate immortalized human corneal epithelial cells via toll-like receptors 2 and 4 [J]. *Curr Eye Res*, 2008, 33 (5-6) : 447-454. doi: 10.1080/02713680802130339.
- [26] Guo H, Wu XY. Innate responses of corneal epithelial cells against *Aspergillus fumigatus* challenge [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2009, 56 (1) : 88-93. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00551.x.
- [27] 吴欣怡. Toll 样受体与角膜抗感染天然免疫研究进展 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2011, 49 (10) : 56-62.
- [28] Chang JH, Kim BM, Chang CH. Co-stimulation of TLR4 and dectin-1 induces the production of inflammatory cytokines but not TGF- β for Th17 cell differentiation [J]. *Immune Netw*, 2014, 14 (1) : 30-37. doi: 10.4110/in.2014.14.1.30.
- [29] Guo H, Gao JL, Wu XY. Toll-like receptor 2 siRNA suppresses corneal inflammation and attenuates *Aspergillus fumigatus* keratitis in rats [J]. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90 (3) : 352-357. doi: 10.1038/icb.2011.49.
- [30] Shi G, Vistica BP, Nugent LF, et al. Differential involvement of Th1 and Th17 in pathogenic autoimmune processes triggered by different TLR ligands [J]. *J Immunol*, 2013, 191 (1) : 415-423. doi: 10.4049/jimmunol.1201732.
- [31] Quinn EM, Wang JH, O'Callaghan G, et al. MicroRNA-146a is upregulated by and negatively regulates TLR2 signaling [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (4) : e62232 [2015-01-13]. <http://journals.plos.org/>

- plosone/article? id=10.1371/journal.pone.0062232. doi:10.1371/journal.pone.0062232.
- [32] Nahid MA, Satoh M, Chan EK. MicroRNA in TLR signaling and endotoxin tolerance[J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8(5):388-403. doi:10.1038/cmi.2011.26.
- [33] Li YC, Yang HL, Wu XY. Pretreatment with TLR2 and TLR4 ligand modulates innate immunity in corneal fibroblasts challenged with *Aspergillus fumigatus* [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(6):4261-4270. doi:10.1167/iovs.12-11504.
- [34] Wang LY, Yang HY, Sun Y. Signaling mechanism for *Aspergillus fumigatus* tolerance in corneal fibroblasts induced by LPS pretreatment [J]. Innate Immun, 2014, 20(6):563-573. doi:10.1177/1753425913502098.
- [35] Yang D, Chen Q, Hoover DM, et al. Many chemokines including CCL20/MIP-3 α display antimicrobial activity[J]. J Leukoc Biol, 2003, 74(3):448-455. doi:10.1189/jlb.0103024.
- [36] Huang LC, Jean D, Proske RJ, et al. Ocular surface expression and in vitro activity of antimicrobial peptides[J]. Curr Eye Res, 2007, 32(7-8):595-609. doi:10.1080/02713680701446653.

(收稿日期:2015-05-04)

(本文编辑:刘艳 张宇)

读者·作者·编者

本刊对作者来稿中名词术语、图表、计量单位、数字修约的要求

1 名词术语

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释序顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语文内首次出现时应注明原词。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中药名一般应使用通用名而不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名。中医名词术语按 GB/T 16751.1-1997《中医临床诊疗术语疾病部分/证候部分/治法部分》HE GB/T 20348-2006《中医基础理论术语》执行,腧穴名称与部位名词术语按 GB/T 12346-2006《腧穴名称与定位》和 GB/T 13734-2008《耳穴名称与定位》执行。中药应采用正名,药典未收入者应附注拉丁文。

冠以外国人名名的体征、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但除单字名外,人名后不加“氏”(例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。例如:Babinski 征,可以写成巴宾斯基征,不得写成 Babinski's 征或巴宾斯基氏征。

文中尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用。例如:DNA、RNA、HBsAg、PCR 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,文中首次出现时请写出中英文全称,在圆括号内写出缩略语。不超过 4 个汉字的名词尽量不使用缩略语,以免影响读者对论文的理解。

2 图表

图表均分别按出现的先后顺序连续编序。每幅图表均应著有图(表)题。说明性的文字应置于图(表)下方注释中,并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写。

本刊的表格采用三线表(顶线、表头线、底线),必要时可添加辅助横线;表内数据要求同一指标有效位数一致,一般按标准差的 1/3 确定有效位数。若用折线图处理量化指标时,应注意横坐标的标值分布须符合算术作图原则。统计图种类应根据资料类型和统计分析的目的进行选择,不宜简单套用折线图或柱状图。牵涉量化指标的图表不宜重复使用。凡是采用直线相关分析或回归分析的数据资料请务必提供散点图,回归分析者请提供回归方程。

3 计量单位

计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为 2 条时本刊采用 ng/(kg·min) 的形式,而不用 ng/kg/min 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写 1 次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 ng/L \pm 18.2 ng/L”可以表示为“(75.4 \pm 18.2)ng/L”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 *A*。

根据国家质量监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126 号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH₂O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH₂O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa,1 cmH₂O=0.098 kPa)。

4 数字的用法及修约

数字的著录方法执行 GB/T 15835-2011《出版物上数字用法》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。作者可根据专业要求确定需保留的小数点位数,全文应一致。小数点前或后 ≥ 4 位数字时,每 3 位 1 组,组间空 1/4 个汉字空,如:“71 329.476 56”。但序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节。百分数的范围和偏差,前一个数字的百分符号不能省略,如:5%~95%不能写成 5~95%,(50.2 \pm 0.6)%不能写成 50.2 \pm 0.6%。附带尺寸单位的数值相乘写作 3 cm \times 2 cm \times 4 cm,不能写成 3 \times 2 \times 4 cm³。

(本刊编辑部)