

高尿酸血症动物模型的研究进展

张楠¹⁾，胡欣瑜¹⁾，董鲜祥¹⁾，段为钢²⁾，云宇¹⁾
(1) 昆明医科大学基础医学院药理学系； 2) 云南中医学院中医药学分子生物学重点实验室，云南昆明 650500)

[摘要] 高尿酸血症已成为危害人类健康的一种常见症状，而高尿酸血症动物模型是研究痛风防治新策略、药物研发和评价的基础。就常用的高尿酸血症动物模型进行了梳理，将高尿酸血症动物模型分为药物性模型和基因敲除模型。前者造模主要用到尿酸合成前体物质腺嘌呤等嘌呤类物质、尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾和尿酸分泌抑制剂乙胺丁醇等药物；后者主要涉及到尿酸酶 Uox 和转运体 ABCG2 基因的敲除。与药物造成的高尿酸动物模型相比，Uox 基因敲除大鼠和小鼠是以后高尿酸血症动物的发展方向。
[关键词] 高尿酸血症；动物模型；尿酸酶；基因敲除
[中图分类号] Q946 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X (2019) 06-0129-06

Update of Animal Models with Hyperuricemia

ZHANG Nan¹⁾，HU Xin-yu¹⁾，DONG Xian-xiang¹⁾，DUAN Wei-gang¹⁾，YUN Yu¹⁾
(1) Dept. of Pharmacology, School of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Key Laboratory of Molecular Biology for Sinomedicine, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Hyperuricemia is a foundation of multiple diseases, and animal models are the basis for scientists to study new strategies against the disease, develop and evaluate novel drugs. The present article summarized the animal models which were used to study hyperuricemia, and grouped them into two classes, namely, models caused by drugs and those by gene knock-out. Drugs used to induce hyperuricemia are purines like adenine, uricase inhibitors like potassium oxonate, and urate secretion inhibitors like etambutol. Gene knock-out models established were targeted at Uox or ABCG2 gene. In order to avoid disturbance from drugs, Uox deficient mice or rats are favorite model animals in future.
[Key words] Hyperuricemia; Animal model; Urate oxidase; Gene knock-out

高尿酸血症 (Hyperuricemia) 是指在正常嘌呤饮食状态下，非同日 2 次空腹血尿酸水平高于 420 μmol/L (男) 或 360 μmol/L (女)，即称为高尿酸血症。高尿酸血症是痛风、肾功能损伤和多种心血管疾病的重要发病基础，控制高尿酸血症对这些疾病则具有较好的防治作用^[1]。

1 尿酸的来源与去路

尿酸由嘌呤类物质经黄嘌呤氧化酶 (又名黄嘌呤脱氢酶) 转化而来。根据嘌呤的来源，尿酸的合成可分为内源性和外源性合成，前者约占

[收稿日期] 2018-10-13 收稿
[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81860162); 云南省教育厅科研基金资助项目 (2018JS153)
[作者简介] 张楠 (1996~), 女, 吉林通化人, 在读硕士研究生, 主要从事抗痛风药物研究工作。
[通信作者] 云宇, E-mail:2448612010@qq.com

80%；外源性途径约占 20%。人体正常的尿酸池平均为 1 200 mg，每天产生 750 mg，排出 500 ~ 1 000 mg，其中 2/3 以上的尿酸经肾脏排泄，约 1/3 经消化道排泄。因人缺乏尿酸酶，尿酸就成为嘌呤类物质在机体代谢的终产物。而其他动物的尿酸还可进一步经尿酸酶转化成溶解度较高的尿囊素等物质（图 1）。参与尿酸排泄和重吸收的转运体见表 1。鉴于高尿酸血症已成为高血压、高血糖、高血脂后的第四“高”，高尿酸血症的研究逐年成为热点，无论是药物研发还是疾病机制探讨都离不开动物模型。本文对目前已有的高尿酸血症模型进行简要综述，供研究者参考选用^[2]。

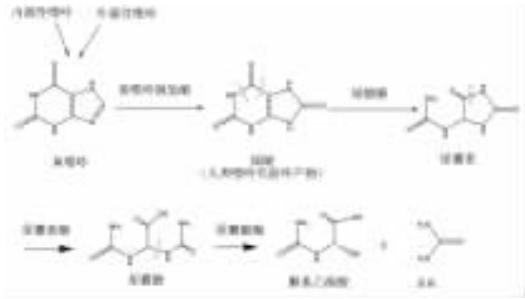


图 1 尿酸的来源和代谢途径

Fig. 1 Source and metabolism route of uric acid

表 1 大鼠体内参与尿酸合成的酶及尿酸肾脏分泌和重摄取的转运体

Tab. 1 Enzymes involved in uric acid synthesis and transporters of uric acid secretion and reuptake in rats				
序号	基因	别名	抑制剂	备注
1	Abcg2	BCRP1	KO143、elacridar	分泌
2	Abcc4	MRP4		分泌
3	Lgals9	UAT		分泌
4	Slc17a1	NPT1		分泌
5	Slc22a6	OAT1		分泌
6	Slc2a9	GLUT9		再摄取
7	Slc2a6	GLUT9		再摄取
8	Slc22a13	OAT10	烟酸	再摄取
9	Slc22a8	OAT3		再摄取
10	Slc22a11*	OAT4	丙磺舒	再摄取
11	Slc22a12	URAT1	苯溴马隆	再摄取
12	Xdh	XOR	别嘌醇	直接合成
13	Uox	UOX	氧嗪酸钾	降解
14	Ada	ADA	喷司他丁	间接合成

* 大鼠不表达该转运体。

2 动物的选择

目前用于高尿酸血症研究的动物主要是啮齿类和部分禽类，啮齿类主要是大鼠（SD 大鼠多见）和小鼠（昆明种小鼠多见），禽类主要是鹌鹑和鸡；但这些动物的血尿酸水平与人有一定差异

（表 2）。由于高尿酸血症诱发的疾病多见于男性，因此动物也常选择雄性。不同种类动物体内尿酸来源和排泄基本相似，但在代谢方面差别较大，如正常大、小鼠都表达尿酸酶，这在造模时必须考虑。考虑到禽类与人的遗传相差较大，且饲养管理不便，在模型构建中多选用大鼠和小鼠。

表 2 常用实验动物体内尿酸水平

Tab. 2 Uric acid level in common laboratory animals

名称	种属	有尿酸酶	血尿酸水平（μM）
大鼠（雄） ^[2]	哺乳纲	有	120 ~ 180
小鼠（雄） ^[3]	哺乳纲	有	56 ± 6
迪法克鹌鹑（雄 / 雌） ^[4]	鸟纲	无	87 ~ 382/73 ~ 370
雄性龙城鹌鹑（雄 / 雌） ^[4]	鸟纲	无	83 ~ 360/95 ~ 349
鸡（雄） ^[5]	鸟纲	无	349 ± 16
猪 ^[6]	哺乳纲	有	93 ± 8

3 药物法建立高尿酸血症模型

这类方法是根据尿酸的代谢途径使用药物, 通过增加尿酸来源和 / 或减少去路来实现, 可以归为以下三类。

3.1 增加尿酸的来源

增加尿酸的来源可升高动物体内血尿酸水平。增加尿酸来源的具体方法可分为两类: 一类是单一来源, 即补充尿酸前体物质、腺嘌呤甚至直接补充尿酸; 第二类是混合来源, 即补充酵母等富含多种嘌呤的食物。常用的药物或食物有腺嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、酵母及沙丁鱼等。理论上, 一切补充嘌呤类物质 (包括腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤和黄嘌呤) 的方法均可促进尿酸的合成, 造模情况参见表 3。腹腔注射尿酸可致一过性升高血尿酸, 但该法不易造成稳定的高尿酸血症。

3.2 减少尿酸去路

抑制尿酸的去路包括抑制尿酸酶活性或抑制尿酸排泄, 这种方式也可以增加动物体内血尿酸水平。

啮齿类动物体内的尿酸酶是建立高尿酸血症模型的主要障碍, 因此, 设法消除或抑制尿酸酶的活性成为建模的关键。氧嗪酸是抑制尿酸酶的造模常用药物, 是三氮杂苯类化合物, 其结构与尿酸的嘌呤环相似, 可竞争性抑制尿酸酶的活性, 短时间内使体内尿酸水平升高, 多用其钾盐 (表 3)。这种方法的具体给药方式主要包括饲喂、饮水、灌胃和腹腔注射。饲喂法由于个体间食量不均, 难以掌握给药量且药物浪费较多。腹腔注射法因氧嗪酸钾不溶于水, 制成混悬液后给注射带来困难, 且慢性模型的建立需要每日造模, 长期腹腔注射很容易造成腹腔积水、腹膜硬化等不良反应。而灌胃法相对刺激轻微, 动物接受程度较好, 可用于制作长期模型。但值得注意的是, 常用的尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾除了抑制尿酸酶外, 还可以抑制其他某些酶, 如乳清酸磷酸核糖转移酶等, 因此可能对研究存在潜在干扰。

另外, 体内的尿酸的排泄途径主要为肾脏, 肾小管表达有大量参与尿酸分泌和重摄取的转运体。抑制尿酸分泌的转运体有望可使血尿酸升高, 烟酸或乙胺丁醇可抑制尿酸排泄, 从而增加体内血

表 3 药物法制备高尿酸血症动物模型 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 3 Establishment of animal model of hyperuricemia by drugs ($\bar{x} \pm s$)

药物	动物	用量 (mg/kg)	用法	造模时间	血尿酸水平(μM)	肾损害
腺嘌呤 ^[7]	大鼠	200	p.o	20 d	102 ± 11	是
尿酸 ^[8]	小鼠	250	i.p	7 d	301 ± 24	否
酵母膏 ^[8]	小鼠	30 000	p.o	7 d	120 ± 22	是
酵母膏 ^[9]	鹌鹑	15 000	p.o	14 d	330 ± 65	—
酵母蛋白 + 钙 ^{[5]*}	鸡	5%+4%	—	7 d	587 ± 26	—
次黄嘌呤 ^[8]	小鼠	1 000	i.p	2 h	359 ± 64	—
氧嗪酸钾 ^[10]	大鼠	15 000	p.o	15 d	169 ± 32	否
氧嗪酸钾 ^[11]	小鼠	400	i.p	7 d	339 ± 65	否
氧嗪酸钾 ^[12]	小鼠	900	p.o	7 d	102 ± 3	否
腺嘌呤 + 酵母膏 ^[13]	大鼠	100+10 000	p.o	14 d	195 ± 19	—
腺嘌呤 + 氧嗪酸钾 ^[14]	小鼠	100+250	p.o	28 d	188 ± 9	是
腺嘌呤 + 氧嗪酸钾 ^[15]	大鼠	200+100	p.o	14 d	248 ± 5	否
腺嘌呤 + 乙胺丁醇 ^[16]	大鼠	200+250	p.o	7 d	173 ± 29	是
腺嘌呤 + 乙胺丁醇 ^[16]	小鼠	100+250	p.o	28 d	250 ± 9	是
肌苷 + 氧嗪酸钾 ^[17]	小鼠	200+200	i.p	1.5 h	204 ± 54	—
次黄嘌呤 + 氧嗪酸钾 ^[18]	大鼠	60+200	p.o	7 d	310 ± 34	是
次黄嘌呤 + 烟酸 ^[19]	小鼠	600+100	p.o	5 d	211 ± 59	—
黄嘌呤 + 乙胺丁醇 ^[19]	小鼠	600+250	p.o	5 d	218 ± 58	—
酵母膏 + 乙胺丁醇 ^[15]	大鼠	30 000+250	p.o	14 d	244 ± 13	否
氧嗪酸钾 + 乙胺丁醇 ^[15]	大鼠	100+250	p.o	14 d	253 ± 15	否

p.o, 指灌胃或加入饲料自由进食 2 种给药方式; *, 无法推算剂量, 故采用饲料含量; —, 表示不清楚。

尿酸水平，但单用少见报道。烟酸抑制尿酸排泄与抑制转运体 Slc22a13 有关，但乙胺丁醇的作用机制尚不清楚。值得一提的是，大量摄入腺嘌呤容易造成肾功能损伤，继而影响尿酸的排泄从而使血尿酸升高。

3.3 联合造模法

联合造模法，即将多种不同机制的方法同时使用造模，往往可以起到升高尿酸的协同作用，常见的是二联组合，即将尿酸前体、尿酸酶抑制剂或尿酸分泌抑制剂进行组合（表 3）。

联合给药造模具有血清尿酸水平迅速升高、维持时间长、肾脏损伤程度较轻的优点，但同时一些组织器官受高尿酸的影响发生继发性病理改变。其中，联合腺嘌呤造模具有与人类高尿酸血症相符、模型稳定、重复性好等优点，但腺嘌呤剂量稍大（150 mg/kg）容易导致动物肾功能出现损伤，再增大剂量则会导致动物死亡。同时腺嘌呤的给药剂量在不同的参考文献中存在较大的差别，这可能与腺嘌呤的来源、模型动物的种类、给药途径的不同等相关，也可能与给药剂量计算时存在误差相关。在药物造模中，部分模型用到高钙饲料和果糖，其诱导血尿酸的机理不甚清楚^[6]。

另外，选用不同药物在构建高尿酸血症模型方面肾损害不总是和血尿酸升高值相关（表 3），肾损害多见于腺嘌呤造模（高于 150 mg/kg），这提示不同嘌呤在转化成尿酸的路线上可能存在差异。有必要说明的是，现有的药物性高尿酸血症模型实际上是血尿酸升高模型，因为没有超过人的“诊断标准”。在实践中，如果非得将模型动物的血尿酸升高到 420 μM 以上，则往往会导致动物死亡，这也说明药物性“高尿酸血症”模型与临床有较大差异。

4 采用基因敲除动物制备高尿酸血症模型

目前高尿酸血症的药物模型虽然应用较广，但还是存在一定的缺点或缺陷。随着生物技术的发展，基因动物模型呼之欲出。

4.1 敲除尿酸酶基因

大鼠在形成高尿酸后，如继续给造模剂，有时血尿酸反而出现降低现象，与人类少有高尿酸血症自行缓解的现象不符^[20]。为此，认为敲除鼠类尿酸酶基因所致的高尿酸血症可能与人更为相似。1994 年，Wu 等^[21]报道胚胎干细胞同源性重组敲除小鼠（小鼠品系未提供）尿酸酶基因可获得高尿酸血症模型动物。然而，由于肾脏损害严重（尿酸沉积）导致半数以上小鼠不能存活四周（未达到性成熟），因此很难获得遗传稳定尿酸酶缺失动物。这种动物只能在杂合子的基础上通过交配获得约 1/4 概率的纯合子，Chen 等^[22]在饮水中加入别嘌呤醇可以适当延长小鼠寿命。

在基因敲除研究方面，后来也发展了转座子、锌指酶、TALENs（transcription activator-like effector nuclease）、和胚胎干细胞等基因敲除技术^[23]。2018 年，青岛大学 Lu 等^[24]应用 TALEN 技术将 C57BL/6J 小鼠的尿酸酶基因敲除，构建了自发性高尿酸血症小鼠模型。由于纯合子基因敲除小鼠存活的风险较大，该实验也采用了杂合子敲除方式。通过交配可以获得纯合子，并实现了 40% 动物可存活 63 周的纪录。因此这样的基因敲除小鼠可以获得稳定的品系，通过配合高嘌呤饮食也可构建与人接近的高尿酸血症模型。遗憾的是，该模型动物必须在无菌环境饲养，否则长期存活率无法保证，因此该模型的使用成本较高，管理风险较大，不合适大范围使用。

表 4 高尿酸血症基因敲除模型动物
Tab. 4 Animal model of hyperuricemia by gene knockout

基因	方法	物种	血尿酸水平（μM）	肾脏是否损伤	说明
Uox	胚胎干细胞同源性重组	小鼠	约 1 400	损伤严重	4 周后死亡
	TALEN	小鼠 C57BL/6J	289 ± 23	未见明显损伤	无菌饲养，63 周存活率 40%
ABCG2	同源重组	小鼠	约 178	未见明显损伤	长期存活

此外 Cleveland 等^[25]采用了 RNA 干扰降低尿酸酶的表达的方法，即稳定转染小鼠肝细胞系（ATCC，FL83B），减少尿酸酶 mRNA 的含量，与野生细胞系相比其尿酸酶 mRNA 含量降低 66%。

虽然该模型是细胞水平的模型，不合适用来评价降尿酸药物，但 RNA 干扰为高尿酸血症动物模型的构建提供了新思路。

4.2 抑制尿酸排泄相关基因

促进肾小管尿酸重摄取、减少尿酸分泌,理论上都可以促进血尿酸升高。参与肾小管尿酸分泌的转运体参见表3,其中以ABCG2最为重要。

ABCG2基因由20个外显子组成,是一种跨膜转运蛋白,同时也是一种高容量尿酸分泌蛋白。除肾脏外,ABCG2在小肠亦发挥着尿酸分泌作用,且在肾脏排泄过饱和或肾功能不全、肾脏尿酸排泄受阻时,ABCG2介导的肠道尿酸排泄占主要地位^[26]。Takada等^[27]将小鼠ABCG2 cDNA插入pcDNA3.1(+)载体质粒的Not I位点,而后用该载体瞬时转染HEK293细胞,证实了ABCG2与肠道尿酸的转运相关,并得到ABCG2敲除小鼠证明。但该基因敲除小鼠的血尿酸水平也只能升高到179 μM左右。如果要造成真正的高尿酸血症模型,还要和嘌呤或氧嗪酸钾合用,才能将血尿酸升高到420 μM以上。

另外也有实验证实ABCG2基因单核苷酸多态性与痛风发病密切相关,常见的基因变异如Q141K、Q126X等与血尿酸水平密切相关^[28]。Hosomi等^[29]采用ABCG2转运蛋白抑制剂依克立达(Elaclidar)来抑制ABCG2蛋白的功能,并通过大鼠肠道闭环循环实验证实了该转运蛋白抑制程度与该药剂量呈正相关;而后又进行ABCG2基因敲除小鼠实验,证实抑制ABCG2的表达,能够减少尿酸在肠道的排泄。

总之,ABCG2敲除大鼠模型仍保留了尿酸酶基因,与临床差异较大,不合适用来评价降尿酸药物。

5 小结

小鼠和大鼠仍是模型构建的主要选择动物。虽然现在已有多种药物性高尿酸血症动物模型,可根据研究目的选择性使用。为了排除造模药物的干扰,基因敲除动物是以后的发展方向。目前上没有尿酸酶基因敲除大鼠的报道,鉴于尿酸酶基因敲除小鼠仍存在饲养难、成本高的缺点,采用先进技术敲除大鼠尿酸酶有望克服此缺点。

[参考文献]

[1] PEREZ-RUIZ F,MORENO-LLEDO A,URIONAGUENA I,et al. Treat to target in gout[J]. Rheumatology (Oxford)

[J]. 2018, 57(suppl-1): i20-i26.

[2] YUN Y,YIN H,GAO Z,et al. Intestinal tract is an important organ for lowering serum uric acid in rats[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0190194.

[3] ETANI R,KATAOKA T,KANZAKI N,et al. Difference in the action mechanism of radon inhalation and radon hot spring water drinking in suppression of hyperuricemia in mice[J]. J Radiat Res, 2016, 57(3): 250-257.

[4] 王雨,林志健,张冰,等. 龙城和迪法克鹌鹑血清尿酸生理值范围探讨[J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(6): 582-585.

[5] 周敏,雒晓鸣,张巍,等. 痹清胶囊对鸡高尿酸血症模型尿酸代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12): 35-37.

[6] SZCZUREK P,MOSIACHUK N,WOLINSKI J,et al. Oral uricase eliminates blood uric acid in the hyperuricemic pig model[J]. PLoS One[J]. 2017, 12(6): e0179195.

[7] 杨桂梅,黄胜华,连希艳,等. 大鼠高尿酸血症模型的建立[J]. 实验动物科学, 2011, 28(3): 25-28.

[8] 刘文波,李兴福,潘文萍. 小鼠高尿酸血症模型的实验研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(5): 353-354.

[9] 林志健,张冰,李丽玉,等. 高尿酸血症鹌鹑模型的氧化应激状态研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(20): 1665-1668.

[10] 汪锦飘,刘永茂,何志超,等. 泽泻乙醇提取物对氧嗪酸钾盐致大鼠高尿酸血症模型的影响[J]. 中成药, 2017, 39(03): 605-608.

[11] 安海文,李燕林,刘琳娜,等. 祛湿泄浊合剂对高尿酸血症模型小鼠血清尿酸以及肾脏XOD、ADA的影响[J]. 河南中医, 2016, 36(04): 600-602.

[12] 田腾跃,包永睿,孟宪生,等. 基于生化指标的小鼠高尿酸血症模型考察 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(18): 3-5.

[13] 刘畅,王淳,郑媛,等. 利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血管内皮功能的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(01): 10-15.

[14] 牛效清,赵玉杰,白雪,等. 慢性高尿酸血症小鼠模型的制备和筛选 [J]. 黑龙江医药科学, 2017, 40(06): 19-21+24.

[15] 卢忠英,郁建平,朱梦琪,等. 不同组合造模剂诱导大鼠高尿酸血症模型的比较研究 [J]. 山地农业生物学报, 2014, 33(05): 40-42+67.

[16] 安玉芳,李义,王浩,等. 痛风汤对高尿酸血症模型大鼠肾脏功能的影响 [J]. 中国中医药科技. 2018, 25(01): 28-29+59.

[17] 杨旭娟,黄茜,田周,等. 以PNP酶为靶点的急性高尿酸血症小鼠模型组建 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(06): 882-885.

[18] 周翔,陈志亮,熊秀林,等. 化湿降浊方对高尿酸血症模型大鼠血尿酸、尿尿酸水平及肾功能的影响[J]. 中国中医急症,2017,26(04): 588-590+597.

[19] 金沈锐, 郑军, 刘绍唐. 小鼠高尿酸血症模型初探[J]. 成都中医药大学学报,1999, 1999,22(1): 1.

[20] 陶慧,闫婕,林发全. 啮齿类动物高尿酸血症模型的研究进展[J]. 实验动物科学,2014, 31(4): 59-62.

[21] WU X,WAKAMIYA M,VAISHNAV S,et al. Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,1994, 91 (2): 742-746.

[22] CHEN X,BURDETT T C,DESJARDINS C A,et al. Disrupted and transgenic urate oxidase alter urate and dopaminergic neurodegeneration[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2013, 110(1): 300-305.

[23] 王贵利,张连峰. 基因工程大鼠研究进展[J]. 中国比较医学杂志,2013, 23(3): 71-76.

[24] LU J,HOU X,YUAN X,et al. Knockout of the urate oxidase gene provides a stable mouse model of hyperuricemia associated with metabolic disorders [J]. Kidney Int,2018, 93(1): 69-80.

[25] CLEVELAND B M,LEONARD S S,KLANDORF H,et al. Urate oxidase knockdown decreases oxidative stress in a murine hepatic cell line [J]. Oxid Med Cell Longev,2009, 2(2): 93-98.

[26] Woodward O M. ABCG2: the molecular mechanisms of urate secretion and gout [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 309(6): F485-488.

[27] TAKADA T,LCHIDA K,MATSUO H,et al. ABCG2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion [J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids,2014,33(4-6): 275-281.

[28] 闻海丰,宋春蒙,石豪妍,等. 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G2 基因单核苷酸多态性与痛风发病的相关性. 分子诊断与治疗杂志,2017, 9(2): 137-141,146.

[29] HOSOMI A,NAKANISHI T,FUJITA T,et al. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2[J]. PLoS One,2012, 7(2): e30456.

征稿启事

为进一步支持和推动昆明医科大学学科建设的发展，使《昆明医科大学学报》的学术质量得到进一步的提升，国家自然科学基金资助课题的综述可以在学报正刊发表，另外对国家自然科学基金资助课题、云南省自然科学基金资助课题及昆明医科大学“十三五”省级、校级重点学科立项建设的研究论文，给予优先刊登及优稿优酬的奖励机制。欢迎广大科研教学人员、硕士及博士研究生踊跃投稿。网上投稿<http://kmykdx.cnjournals.cn>，电话：0871 - 65936489，65393133，65922951，65922874。

昆明医科大学学报编辑部
2019 年 1 月 1 日