

TGF- β /SMAD 信号通路与 EMT 及肺纤维化关系的研究进展

范冬利,于文成,刘亚秋,丛金鹏

(青岛大学附属医院呼吸内科,山东 青岛 266003)

[摘要] 在肺纤维化发病过程中,多条 SMAD 依赖及非 SMAD 依赖信号通路参与上皮-间充质细胞转分化(EMT)及纤维化的形成和发展,其中转化生长因子- β (TGF- β)/SMAD 信号通路在 EMT 的形成及信号通路间的联系中发挥着关键性的作用。在该通路中,TGF- β 与受体结合后,激活下游的 SMAD 蛋白,活化的 SMAD2 与 SMAD3 形成同源或异源二聚体后与 SMAD4 共同进入细胞核,与纤维化相关转录因子相互作用,共同调节靶基因的沉默或激活,从而促进 EMT 及肺纤维化的形成。本文对该通道与 EMT 及肺纤维化的关系作一综述。

[关键词] 转化生长因子 β ; Smad 蛋白质类; 信号传导; 肺纤维化; 上皮-间质转化

[中图分类号] R563.13 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-4488(2017)05-0618-04

当前全球范围内间质性肺疾病(ILD)的发病率和致死率呈现不断上升趋势,其中特发性肺纤维化(IPF)是最常见的致死性 ILD。IPF 一般以男性多见,患病率和发病率随着年龄的增长而增加,预后差,诊断后其中位生存期仅有 2~3 年,严重影响人们的生活质量^[1-2]。目前 IPF 的发病机制尚未完全阐明。IPF 纤维化原本被描述为炎症驱使过程,但近几年的研究表明,它更多的是对上皮损伤的异常修复反应。这种异常修复反应最终导致成纤维细胞聚集、增殖和活化,细胞外基质(ECM)合成和交联,血管渗漏和血管外凝血,先天免疫激活等,持续的成纤维细胞活化、肌成纤维细胞的形成和基质合成导致不断的肺纤维化和功能丧失^[3-4]。针对这种控制失控的损伤修复反应的临床药物试验显示,吡啡尼酮和尼达尼布可以有效减缓疾病的进展^[5-6]。对其发病机制的深入研究发现,多条信号通路参与了肺纤维化的形成和发展,包括转化生长因子- β (TGF- β)/SMAD、Notch、WNT 以及 MAPK 信号通路等^[7],其中 TGF- β /SMAD 信号通路最为重要,研究最为广泛。上皮-间充质细胞转分化(EMT)是在某种特定的细胞环境中,上皮细胞向间充质细胞转分化的过程。TGF- β 是这种转分化过程的主要诱导剂^[8],在 TGF- β 诱导的 EMT 中,SMADs 通过直接激活 EMT 转录因子的表达,并且与这些转录因子相互协作共同调控靶基因的重排^[9-10]。本文主要综述 TGF- β /SMAD 信号通路与 EMT 及肺纤维化的关系。

1 TGF- β /SMAD 信号通路概况

纤维化是一个非常复杂的过程,其中 TGF- β /SMAD 信号通路在损伤修复和器官纤维化方面发挥着重要作用。在各种原因所致的器官纤维化过程中,TGF- β 超家族是关键性的信号分子。在 IPF 中,通过 SMAD 依赖通道,TGF- β 被证明是 ECM 过量产生和堆积、成纤维细胞增殖和分化为肌成纤维细胞的主要诱导剂。在特定的细胞环境下,作为对损伤刺

激的反应,潜在的 TGF- β 复合物得到激活,有活性的 TGF- β 结合到细胞表面丝氨酸/苏氨酸激酶受体上。活化的 I 型 TGF- β 受体(T β R I)可使受体调节的 SMADs(R-SMADs) SMAD2 和 SMAD3 发生磷酸化。细胞浆中 R-SMADs 募集到活化的 T β R I 上需要 SMADs 锚着蛋白(SARA)的辅助,R-SMADs 磷酸化后从 SARA-T β R I 复合物中释放出来,然后与 SMAD4 形成异源二聚体转移到细胞核中,在细胞核中 SMADs 结合到含有重复 AGAC 序列的 SMAD DNA 结合元件上进行转录的调控^[11]。

1.1 TGF- β

TGF- β 超家族包括 30 多个成员,分为 TGF- β s、活化素/nodals、骨形成蛋白(BMP)/生长和分化因子(GDF)3 种类型^[12-13]。3 种 TGF- β s(TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3)可由大部分细胞分泌,其中 TGF- β 1 致纤维化作用最明显。TGF- β 作为一种多效性的细胞因子调控着细胞增殖、分化、迁移、黏附、生存以及 EMT 和胶原、ECM 的合成,并且 TGF- β 一方面又是血管生成、损伤修复和免疫调节所必需的,另一方面又是恶性肿瘤、转移和纤维化所必不可少的^[14]。TGF- β 对转录的影响可以是正向的,也可以是负向的,这取决于靶基因及细胞所处的环境,3 种环境决定因素塑造了细胞中 TGF- β 的转录应答:①在给定表观遗传学及转录环境时细胞的应答取决于 TGF- β 信号转导系统细胞内外的组成成分,如 TGF- β 配体、受体及调节因子的丰富度及活性;②与细胞内不同的 SMAD 蛋白协作调控转录,SMAD 蛋白进入细胞核后,与各种转录因子相互作用来决定靶基因是否激活或抑制;③细胞的表现遗传谱,包括 DNA 甲基化标志、组蛋白修饰、核小体定位、非编码 RNA 和其他组件,决定了染色质并指导哪些基因可以开放表达及调控^[15]。

1.2 SMAD 蛋白

活化的 TGF- β 受体下游典型的信号通路效应器就是 SMADs 蛋白家族。SMADs 分为 R-SMADs、共伴侣 SMADs(Co-SMADs)和抑制性 SMADs(I-SMADs)3 类。SMAD2 和 SMAD3 指的是活化素/TGF- β 活化的 R-SMADs 和 AR-SMADs,并且能被 nodals、T β R I、ALK-4、ALK-5 和 ALK-7

所活化^[8]。一般情况下,TGF- β 、活化素以及 nodals 磷酸化 SMAD2、SMAD3、BMPs 和 GDFs 磷酸化 SMAD1、SMAD5、SMAD8。磷酸化的 R-SMADs 与 SMAD4 形成三聚体复合物,然后转入细胞核与不同的启动子结合元件结合从而调控靶基因的转录。TGF- β s 诱导 SMAD2-SMAD4 或 SMAD3-SMAD4 复合物的形成,从而激活 TGF- β 应答基因,BMPs 诱导 SMAD1-SMAD4、SMAD5-SMAD4 或 SMAD8-SMAD4 复合物的形成,它们再结合到不同的启动子序列中从而激活 BMP 的应答基因,这分别就是经典的“TGF- β -SMAD”和“BMP-SMAD”通路^[16]。TGF- β 1 诱导的 EMT 主要是通过 SMAD 信号通路,作为经典的信号通路,受体经过 TGF- β 1 活化后磷酸化下游的 SMAD2 和 SMAD3,然后 p-SMAD2/SMAD3 和 SMAD4 形成复合物,该复合物随后转入细胞核并反式激活编码 ECM、基质金属蛋白酶、CTGF 和 *Snail* 基因的表达,最终促进 EMT 的形成^[17]。

2 EMT

EMT 是上皮细胞表型的转变,伴随着上皮细胞标记物的消失和间质细胞特征的出现。EMT 最初是在胚胎发育过程中被描述,后来大量的研究揭示了 EMT 也可以发生在成人的上皮细胞中。根据生理环境的不同,KALLURI 等将 EMT 分为 3 种类型:1 型是在胚胎发育过程中,2 型是在组织损伤修复、炎症和纤维化过程中,3 型是在细胞转移的过程中^[17]。然而这 3 种类型 EMT 中潜藏着一个共同的转分化程序,并伴随着取决于细胞类型和环境的内在变异。

2.1 EMT 过程中细胞、分子的变化

EMT 过程中的关键事件是:①上皮细胞-细胞间连接的溶解,顶端-基底端极性的消失和首-尾极性的获得;②伴随着细胞形状变化和细胞运动性增加的细胞骨架结构的重组;③基因表达的重新编程,导致上皮细胞基因表达的抑制和间充质细胞基因表达的激活^[18]。在 EMT 过程中,上皮细胞启动了基因表达的重新编程,表现为上皮细胞标记物如紧密连接蛋白-1 和 E-钙粘蛋白表达的减少,间充质细胞标记物如 α -平滑肌肌动蛋白、N-钙粘蛋白、波形蛋白、成纤维细胞特异性蛋白-1、胶原蛋白和纤维连接蛋白的表达增加,肌动蛋白应力纤维形成。

2.2 EMT 过程中基因的变化

EMT 过程中,编码细胞连接蛋白的基因受到抑制,而编码促进间质黏附的蛋白质基因得到活化。具体来讲,E-钙粘蛋白基因被抑制,E-钙粘蛋白生成减少使黏附连接点的不稳定性增加,同时,编码紧密连接蛋白和闭锁蛋白、桥粒斑蛋白基因的抑制,则分别促进了顶端紧密连接和桥粒的溶解^[19]。相应地,间充质 N-钙粘蛋白表达增多,形成了“钙粘蛋白转换”^[20-21],该转换使细胞失去了与上皮细胞的联系,而 N-钙粘蛋白的作用使细胞与间质细胞的亲和力增加,从而促进了细胞的迁移和侵袭^[22]。此外,在 EMT 的过程中,编码细胞骨架和极性蛋白质的基因的表达也发生了变化。细胞角蛋白基因表达受到抑制,波形蛋白基因得到活化,影响了

E-钙粘蛋白与细胞膜之间的联系,使中间纤维成分发生变化^[19],而纤维成分的变化则赋予了细胞能动性。这些基因表达的变化最终改变了上皮-上皮细胞之间的连接,促进了细胞骨架结构的变化及间充质细胞的黏附,导致上皮屏障功能的消失,并改变了细胞与 ECM 之间的相互作用。

2.3 EMT 过程中的相关转录因子

EMT 过程中主要的转录因子包括 SNAIL、TWIST 和锌指 E-盒结合蛋白(ZEB)转录因子,在发育、纤维化、癌症中都发挥着重要的作用。它们通常控制着彼此的表达,并相互合作控制靶基因的表达^[23]。SNAIL1 通过羧基末端的锌指蛋白结构域结合到 E-钙粘蛋白基因的近端启动子区域 E-盒序列上,然后经过甲基化、乙酰化等组蛋白修饰对靶基因的表达或抑制发挥调控作用^[24-26]。碱性螺旋转录因子,例如 TWIST1、TWIST2、E12、E47 和分化蛋白抑制剂(ID)在 EMT 进展中也发挥着关键性作用^[23,27],其中 TWIST 联合 SNAIL 或其他蛋白质共同调控 E-钙粘蛋白的抑制和 N-钙粘蛋白的表达^[25]。ZEB 转录因子包括 ZEB1、ZEB2,通过结合到 E-盒调控基因序列上而抑制一些上皮连接和极性基因并激活间充质基因的表达^[23,25]。ZEB 的表达受 TGF- β 、WNT、MAPK 等多条信号通路的调节^[10,25]。ZEB 的表达通常伴随着 SNAIL 表达的激活,TWIST 与 SNAIL1 又可相互合作诱导 ZEB1 的表达^[28],同时 ZEB 的表达又受微小 RNA 的抑制。总之,EMT 过程中这些转录因子不可或缺,在细胞核内共同对靶基因的转录起着关键的调控作用。

3 TGF- β /SMAD 信号通路与 EMT

TGF- β 蛋白家族与细胞表面受体即四聚体复合物的结合会使 TGF- β 家族 II 型受体磷酸化,磷酸化的 II 型受体接着活化 I 型受体跨膜激酶,活化的 I 型受体继续磷酸化细胞内信号效应器即 SMADs 的 C 末端。作为对 TGF- β 的应答,受体活化的 SMAD2 和(或)SMAD3 与 SMAD4 结合形成 SMAD 三聚体复合物,在其进入细胞核之后,SMAD 复合物与 DNA 结合转录因子在调控基因序列处相结合,通过与转录辅激活因子和(或)辅抑制因子相互作用促进或抑制转录^[14]。作为对 TGF- β 的应答,SMAD 复合物不仅激活了 EMT 下游转录因子的表达,还增强了其活性,并且通过与各种转录因子相互作用,共同促进 EMT 的发生。一方面,TGF- β 通过 SMAD3 依赖的转录可以诱导 SNAIL1 的表达,而 SMAD3 诱导的心肌蛋白相关转录因子的表达又间接诱导了 SNAIL2 的表达^[29]。另一方面,SMAD3-SMAD4 复合物与 SNAIL1 相互协作,使编码 E-钙粘蛋白和闭锁蛋白基因抑制的信号继续向下游传递,同时 SMAD3-SMAD4 复合物还可与 ZEB1、ZEB2 相互作用共同调控 EMT 过程靶基因的表达^[29]。另外,SMAD3-SMAD4 复合物也与活化的转录因子 3 相互作用而抑制 ID1 表达,增强 TWIST 的表达和活性。综上,通过 TGF- β 、SMADs 以及细胞核内 EMT 相关转录因子的共同作用,EMT 靶基因得到抑制或活化,最终使上皮细胞标记物表达降低,间充质细胞标记物表达增多。

4 EMT 与肺纤维化

IPF 是一种未知原因的慢性进行性纤维化的间质性肺疾病,影像及组织病理学主要表现为寻常型间质性肺炎的特征,临床上主要表现为干咳、慢性呼吸困难,最终致肺功能进行性下降、慢性呼吸衰竭。IPF 的主要特点是重复的肺泡上皮微损伤和增生,损伤的上皮释放基质金属蛋白酶、细胞因子和生长因子,使间充质细胞活化增殖,ECM 沉积,成纤维细胞、肌成纤维细胞积累,导致基膜破坏、纤维蛋白形成、创面异常修复和血管再生^[7]。其中肌成纤维细胞是纤维化最主要的效应细胞^[30]。IPF 中大多数 ECM 沉积的不断增多是由于成纤维细胞灶中肌成纤维细胞的活化,也就是说肌成纤维细胞通过 ECM 的过度积累在纤维化中发挥重要作用,而成纤维细胞通过调节基质金属蛋白酶及其抑制剂来调控 ECM 的更新代谢,从而在基质稳态中发挥关键作用^[30]。EMT 是在各种损伤刺激下分化的上皮细胞经历表型转换,形成能够产生基质的成纤维细胞及肌成纤维细胞。有研究表明,在 TGF- β 诱导的转基因小鼠肺纤维化模型中肌成纤维细胞的增多大部分是由于肺泡上皮细胞向间充质细胞转化。另有研究在博来霉素诱导的肺纤维化模型中也发现了肺泡上皮向肌成纤维细胞的转化^[31]。这些研究均提示肺泡 EMT 在肺纤维化形成中的关键作用。

5 TGF- β /SMAD 信号通路 与肺纤维化

大量的研究已经证实,TGF- β /SMAD 信号通路在肺纤维化和其他许多纤维化疾病中有着不可否认的作用。TGF- β 是 ECM 产生的有效促进剂,并通过诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞转化、促进肌成纤维细胞存活、抑制基质降解途径等方面发挥促纤维化作用^[32]。有研究表明,TGF- β 1 在大鼠肺纤维化模型中过表达可以导致持久、严重的间质和胸膜纤维化,而这种纤维化并没有广泛的炎症,肺纤维化的诱导不是直接依赖炎症反应的程度和特征,而是依赖 TGF- β 1 诱导的下游细胞信号的数量和范围^[33]。多种干扰 TGF- β /SMAD 信号通路的方法,如直接抑制细胞因子、SMAD3 基因敲除、T β R I /活化素受体样激酶 5 受体基因敲除或抗体中和等方法在肺纤维化的临床前模型中均有保护作用^[34]。

6 结语与展望

IPF 是肺纤维化中发病率最高的一种,多在诊断后 2~3 年死亡。虽然已报道某些自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症等)、遗传变异(如 MUC5B、VEGFA 和 TGF- β)和环境因素(如病毒感染、老化)为 IPF 的危险因素,但是这种疾病的具体发病机制尚不完全清楚^[7]。在 IPF 中,许多信号通路导致异常的组织修复和肺组织结构紊乱,如 TGF- β /SMAD、WNT、MAPK 等信号通路,而 TGF- β /SMAD 信号通路是目前 EMT 及肺纤维化研究的一大热点,其中 TGF- β 是纤维化的主要诱导剂,SMAD 蛋白是 TGF- β 下游主要的信号效应分子,SMAD 蛋

白活化后通过与细胞核内 EMT 转录因子 SNAIL、TWIST 和 ZEB 相互作用共同调节靶基因的表达或抑制,进而调控上皮或间充质相关蛋白质的表达,促进 EMT 及肺纤维化的形成与发展,因此对该通路的深入研究有望找到肺纤维化新的治疗靶点。

[参考文献]

- [1] LEY B, COLLARD H R. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Clinical Epidemiology*, 2013, 5 (Issue 1): 483-492.
- [2] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011, 183(6): 788-824.
- [3] AHLUWALIA N, SHEA B S, TAGER A M. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2014, 190(8): 867-878.
- [4] FERNANDEZ I E, EICKELBERG O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet*, 2012, 380(9842): 680-688.
- [5] RICHELDI L, DU BOIS R M, RAGHU G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 370(22): 2071-2082.
- [6] KING T E, BRADFORD W Z, CASTRO-BERNARDINI S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 370(22): 2083-2092.
- [7] ZHENG Y, ZHANG K, ZHU P. Reviews and perspectives of signaling pathway analysis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13(10): 1020-1025.
- [8] SAMANTA D, DATTA P K. Alterations in the Smad pathway in human cancers[J]. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 2012, 17(1): 1281-1293.
- [9] SANCHEZ-TILLO E, LIU Y Q, DE BARRIOS O, et al. EMT-activating transcription factors in cancer: beyond EMT and tumor invasiveness [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2012, 69(20): 3429-3456.
- [10] SHIRAKIHARA T, SAITOH M, MIYAZONO K. Differential regulation of epithelial and mesenchymal markers by delta EF1 proteins in epithelial mesenchymal transition induced by TGF-beta[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2007, 18(9): 3533-3544.
- [11] VARGA J, PASCHE B. Antitumor growth factor-beta therapy in fibrosis: recent progress and implications for systemic sclerosis[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2008, 20(6): 720-728.
- [12] HINCK A P. Structural studies of the TGF- β s and their receptors-insights into evolution of the TGF- β superfamily [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(14): 1860-1870.

- [13] WAKEFIELD L M, HILL C S. Beyond TGF beta: roles of other TGF beta superfamily members in cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2013,13(5):328-341.
- [14] MASSAGUE J. TGF β signalling in context[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2012,13(10):616-630.
- [15] FLANDERS K C, HEGER C D, CONWAY C, et al. Bright-field proximity ligation assay reveals both canonical and mixed transforming growth factor- β /bone morphogenetic protein Smad signaling complexes in tissue sections[J]. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*, 2014,62(12):846-863.
- [16] AKHURST R J, HATA A. Targeting the TGF β signalling pathway in disease[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2012, 11(10):790-811.
- [17] RYOO I G, HA H, KWAK M K. Inhibitory role of the KEAP1-NRF2 pathway in TGF β 1-stimulated renal epithelial transition to fibroblastic cells: a modulatory effect on SMAD signaling[J]. *PLoS One*, 2014,9(4):4583-4589.
- [18] DERYNCK R, MUTHUSAMY B P, SAETURN K Y. Signaling pathway cooperation in TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2014,31(31):56-66.
- [19] HUANG R Y, GUILFORD P, THIERY J P. Early events in cell adhesion and polarity during epithelial-mesenchymal transition[J]. *Journal of Cell Science*, 2012,125(19):4417-4422.
- [20] YILMAZ M, CHRISTOFORI G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion[J]. *Cancer & Metastasis Reviews*, 2009,28(1-2):15-33.
- [21] WHEELLOCK M J, SHINTANI Y, MAEDA M, et al. Cadherin switching[J]. *Journal of Cell Science*, 2008,121(Pt 6): 727-735.
- [22] THEVENEAU E, MAYOR R. Cadherins in collective cell migration of mesenchymal cells[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2012,24(5):677-684.
- [23] PEINADO H, OLMEDA D, CANO A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2007,7(6):415-428.
- [24] TONG Z T, CAI M Y, WANG X G, et al. EZH2 supports nasopharyngeal carcinoma cell aggressiveness by forming a corepressor complex with HDAC1/HDAC2 and Snail to inhibit E-cadherin[J]. *Oncogene*, 2012,31(5):583-594.
- [25] XU J, LAMOUILLE S, DERYNCK R. TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition [J]. *细胞研究 (英文版)*, 2009,90(2):156-172.
- [26] DONG C, WU Y, WANG Y, et al. Interaction with Suv39H1 is critical for Snail-mediated E-cadherin repression in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2013,32(11):1351-1362.
- [27] DE CRAENE B, BERX G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2013,13(2):97-110.
- [28] DAVE N, GUAITA-ESTERUELAS S, GUTARRA S, et al. Functional cooperation between Snail1 and twist in the regulation of ZEB1 expression during epithelial to mesenchymal transition[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(14):12024-12032.
- [29] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014,15(3):178-196.
- [30] BAGNATO G, HARARI S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases[J]. *European Respiratory Review: an Official Journal of the European Respiratory Society*, 2015,24(135):102-114.
- [31] 蔡琳,吴壮,徐军,等. 博来霉素诱导 α 平滑肌肌动蛋白 Cre 重组酶转基因小鼠肺纤维化上皮细胞-间质转化的研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2009,8(1):52-56.
- [32] CHAMBERS R C, MERCER P F. Mechanisms of alveolar epithelial injury, repair, and fibrosis[J]. *Annals of the American Thoracic Society*, 2015,12(Suppl 1):S16-S20.
- [33] HARDIE W D, GLASSER S W, HAGOOD J S. Emerging concepts in the pathogenesis of lung fibrosis[J]. *The American Journal of Pathology*, 2009,175(1):3-16.
- [34] DATTA A, SCOTTON C J, CHAMBERS R C. Novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2011,163(1):141-172.

(本文编辑 马伟平)

作者书写结构式摘要须知

为便于进行国际间的学术交流和计算机索引,本刊论著部分论文所附的中英文摘要,将采用国际通用的结构式摘要。中文摘要以 350 字左右为宜,英文摘要与中文摘要对应。结构式摘要的内容分为:①目的、②方法、③结果和④结论 4 部分,格式可连续书写不分段落,但要列出上述标题。现将各部分的撰写要求分述如下。①目的(Objective):简要说明研究的目的,说明提出问题的缘由,表明研究的范围和重要性。②方法(Methods):简要说明研究课题的基本设计,使用了什么材料和方法,如何分组对照,研究范围及精确程度,数据是如何取得的,经何种统计学方法处理。③结果(Results):简要列出研究的主要结果和数据,有什么新发现,说明其价值及局限。并给出结果的置信值,统计学显著性检验的确切值。④结论(Conclusion):简要说明经验、论证取得的正确观点及其理论价值或应用价值,是否可推荐或推广等。在英文摘要内容前必须附英文文题,作者署名与第 1 作者单位(包括邮政编码),与原文相同。