

产前应激对子代大鼠海马 CA3 区神经元高电压激活 Ca^{2+} 通道动力学特征的影响

蔡青,朱忠良,樊小力,贾宁,白转丽,李霞,宋亮(西安交通大学医学院生理与病理生理学系西安交通大学教育部环境与基因相关疾病重点实验室,陕西 西安 710061)

摘要:目的 探讨产前应激对子代大鼠海马 CA3 神经元高电压激活(HVA)钙通道动力学特征的影响。方法 给予孕鼠束缚应激,急性分离子代海马 CA3 神经元,应用全细胞膜片钳技术,研究产前应激对子代大鼠海马 CA3 区神经元高电压激活 Ca^{2+} 通道的影响。结果 产前应激增加了子代海马 CA3 神经元高电压激活钙电流幅值、电流面积,而未改变其电导-电压关系、稳态失活动力学、时间到峰等指标。对照组和产前应激组子代海马 CA3 神经元高电压激活最大钙电流幅值分别为 (-40.89 ± 0.31) pA/pF 和 (-49.44 ± 0.37) pA/pF ($P < 0.01$)。最大电流面积分别为 (106.81 ± 4.20) nA*ms 和 (133.49 ± 2.59) nA*ms ($P < 0.01$)。结论 在胎儿发育的关键时期,给予母体应激,对子代海马神经元离子通道产生持续的影响。

关键词:膜片钳;海马;钙通道;产前应激;CA3 神经元

中图分类号:R338.8 文献标识码:A 文章编号:1673-4254(2006)09-1288-05

Effects of prenatal stress on kinetic properties of high-voltage-activated Ca^{2+} channel in freshly isolated offspring rat hippocampal CA3 pyramidal neurons

CAI Qing, ZHU Zhong-liang, FAN Xiao-li, JIA Ning, BAI Zhuan-li, LI Xia, SONG Liang

Department of Physiology and Pathophysiology, Key Laboratory of Environment and Gene Related to Diseases of Ministry of Education, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To investigate the effects of prenatal stress (PNS) on kinetic properties of high-voltage-activated (HVA) Ca^{2+} channel in freshly isolated offspring rat hippocampal CA3 pyramidal neurons. **Methods** The pregnant rats were exposed to restraint stress, and the hippocampal CA3 pyramidal neurons were freshly isolated from the offspring rats to record voltage-gate Ca^{2+} channel currents in these neurons using whole-cell configuration of patch-clamp technique. **Results** PNS significantly increased HVA calcium current density and integral current but did not alter the steady-state activation and steady-state inactivation properties of HVA Ca^{2+} channel in the offspring rat CA3 neurons. The maximal HVA calcium current density was -40.89 ± 0.31 pA/pF in the control group ($n=10$) and -49.44 ± 0.37 pA/pF in PNS group ($n=8$, $P < 0.01$). The maximal integral current of the HVA Ca^{2+} channel was 106.81 ± 4.20 nA*ms in the control group ($n=10$) and 133.49 ± 2.59 nA*ms in the PNS group ($n=8$, $P < 0.01$). **Conclusion** Maternal exposure to stress during the critical phase of pregnancy may result in long-lasting effects on the ion channels of the hippocampal neurons in the offspring rats.

Key words: patch clamp; hippocampus; calcium channel; prenatal stress; CA3 neurons

大量的实验研究表明,生命早期环境因素影响机体发育,永久性地改变着子代结构和功能。产前应激可引起子代出现:发育迟滞^[1]、增加情感反应^[2]、减少探究行为^[3]、损伤对应激的适应能力^[4]、学习受损^[5]、损伤了下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的负反馈调节^[6]。Maccari等^[7]研究证实,产前应激引起子代HPA轴过度反应与母体分泌的皮质酮水平升高有关。

过度皮质酮暴露可损伤海马的功能,可能是通过

干扰钙稳态实现的。选择性的占据盐皮质激素受体(MRs)和盐皮质激素受体、糖皮质激素受体(GRs)同时占据产生了相反的结果^[8,9]。皮质酮通过胞内分子机制调节海马神经元钙离子的内流^[10]。

电压门控钙通道(VGCCs)是钙离子内流的主要途径,神经元 VGCCs 涉及多种功能,包括递质释放、突触可塑性和基因表达^[11]。经这些通道的过多 Ca^{2+} 内流有助于神经元的破坏^[12]。神经元 VGCCs 根据电压依赖性区分为两类,一类可被较小去极化电位激活,且失活较快称为低电位激活 Ca^{2+} 通道或 T 型 Ca^{2+} 通道。另一类可被较强去极化电位激活称为高电位激活 Ca^{2+} 通道^[13]。我们实验室以往研究表明,产前应激引起子代大鼠海马 CA3 神经元胞内 Ca^{2+} 和反应性氧化产物增多(ROS)^[14]。 H_2O_2 这种 ROS,可选择性地调制培养的齿状回神经元 L-型 Ca^{2+} 通道^[15]。已有

收稿日期:2006-03-21

基金项目:国家自然科学基金(30270445)

Supported by National natural Science Foundation of China (30270445)

作者简介:蔡青,(1967-),男,副教授,1989年毕业于河北师范大学生物系,现为西安交通大学医学院生理学专业博士生,从事神经生理研究,电话 029-85274974, E-mail: caiqabc@163.com

通讯作者:朱忠良,副教授,博士,从事神经生理研究,电话: 029-82655669, E-mail: zlzhu@mail.xjtu.edu.cn

研究报告,急性应激增加了海马神经元高电压激活(HVA)钙通道电流幅值^[16]。所以,本研究选择 HVA 钙通道进行膜片钳记录,探讨产前应激对子代大鼠海马 CA3 神经元 HVA 钙通道电流的影响。

1 材料和方法

1.1 材料与仪器

蔗糖-人工脑脊液组成 (mmol/L):248 蔗糖、1.25 NaH_2PO_4 、2 KCl 、1 CaCl_2 、2 MgSO_4 、1 MgCl_2 、26 NaHCO_3 、10 葡萄糖,用盐酸调 pH 为 7.4。标准细胞外液组成 (mmol/L):150 NaCl 、5 KCl 、1 MgCl 、2 CaCl_2 、10 HEPES、10 葡萄糖,用 Tris-base 调 pH 为 7.4。氯化四乙胺、4-氨基吡啶、氢氧化铯、氯化铯、EGTA、MgATP、 Na_2GTP 、HEPES 等购自 Sigma (美国),河豚毒素(TTX)为河北水产研究所产品,其他药品均为国产分析纯级产品。膜片钳放大器为 Axoclamp 200B(Axon Instruments, CA, USA)。

1.2 动物模型^[2,14]

实验用 Sprague-Dawley 大鼠,由西安交通大学医学院实验动物中心提供。成年雌性大鼠(230~250 g)与成年有性经历雄性大鼠(280~350 g)晚 9:00 合笼,次日晨 8:00 进行阴道涂片,精子阳性定为妊娠第 0 天,受孕雌鼠单笼喂养。所有动物饲养在温度 22 °C、湿度 60%、12 h:12 h 光-暗循环的动物房中(早 8:00~晚 20:00),整个实验期间自由饮水、进食。实验分 2 组:对照组(control, CON),孕期不给任何处理;应激组(prenatal stress, PNS),孕第 14~20 天给予束缚应激。束缚应激每天 3 次,每次 45 min。束缚是在一个透明的塑料质地圆柱形装置(直径 6.8 cm)中进行,装置两端留有通风口,一端固定,另一端根据动物的大小适当调节长短。为防止动物的习惯化,每天在 8:00~11:00、12:00~15:00、16:00~19:00 区间随机给予束缚应激,每次间隔不少于 2 h。

1.3 制备海马脑片和分离海马神经元

按文献描述制备海马脑片和分离海马神经元并略作改进^[17],10~15 d 子鼠经乙醚麻醉、断头,迅速将脑剥出,置于氧饱和的、冰冻的高蔗糖-人工脑脊液中,碳钢刀片修整脑块。在震动切片机(MA752, Campden Instruments)上,切出 400 μm 脑片,将脑片转移至盛有氧饱和的标准细胞外液的孵育槽中,温度保持在 18~22 °C 孵育至少 1 h。然后,将脑片置于酶解液内 (protease Type X IV, 2 mg/6 ml 标准细胞外液),32 °C 酶解 30 min,并持续通纯氧。酶解后,清洗脑片 3 次,置于氧饱和的标准细胞外液中孵育 1.5 h。记录前,解剖镜下用火抛光过的针头扎取 CA3 区,将收集的几个 CA3 区组织块用不同口径的 Pasteur 管

小心、缓慢吹打。静置 2 min,吸取细胞悬液,滴于干净的盖玻片上。15 min 后,用氧饱和的标准细胞外液冲洗两次,去除盖玻片上未贴壁的残渣。

1.4 电生理记录

应用常规全细胞电压钳记录模式记录电流。使用薄壁硼酸玻璃管,在电极拉制仪(P-97, Sutter Instrument, Novato, CA)上经三步拉制电极,并抛光处理。玻璃电极充灌电极内液后,于浴液中电阻为 3~6 $\text{M}\Omega$ 。电信号经 2 kHz 滤波,采样频率为 10 kHz。串联电阻(12~18 $\text{M}\Omega$)、全细胞膜电容通常补偿 50%~70%。数据采集和处理数据应用 1322A 数模转换器连接装配有 pClamp8.2 软件包(Axon Instrument, 美国)的 Pentium 4 电脑。在排除其他电压门控电流前提下,应用 10 mmol/L Ca^{2+} 做为载流子,记录电压门控钙电流。电极外液加入 0.5 $\mu\text{mol/L}$ TTX 阻断 Na^+ 通道电流,电极内液 Cs^+ 代替 K^+ 、电极外液应用 4-AP 及 TEA^+ 阻断 K^+ 通道电流。电极外液组成 (mmol/L): 140 TeaCl 、10 CaCl_2 、10 HEPES、10 葡萄糖,用 Tris-碱调 pH 为 7.4。电极内液 (mmol/L): 130 CsCl 、10 EGTA、3 MgATP 、0.3 Na_2GTP 、10 HEPES、10 葡萄糖,用氢氧化铯调 pH 为 7.2。

1.5 数据分析

pCLAMP8.2 软件记录的原始数据文件经 pCLAMPFIT8.2 软件进行测量分析,再将文件转换后输入 Origin6.0 软件(Microalsoftware, USA)、SigmaPlot 8.0(SPSS Inc., Chicago, IL)进行作图和 t 检验分析。

2 结果

2.1 电生理记录的形态学标准

实验用装备相差和不同物镜的倒置显微镜(DMIRB, Leica, 德国)观察急性分离的神经元。状态好的神经元具有:光滑、透亮的表面;立体感强;胞体呈锥形;有一个较长的顶树突和几个基树突,如图 1 所示。外形为圆形、胞体肿胀、没有突起的细胞是损伤严重的神经元,对这些神经元没有必要进行封接。



图 1 急性分离的海马 CA3 锥体神经元
Fig.1 Photomicrograph of freshly isolated hippocampal CA3 pyramidal neuron
(Original magnification: $\times 400$)

2.2 产前应激对子代大鼠海马 CA3 神经元高电压门控钙通道电流的影响

2.2.1 产前应激对子代大鼠海马 CA3 神经元 HVA 钙通道电流 - 电压关系的影响 根据文献描述记录电压门控钙电流^[18]。CON 和 PNS 组 CA3 神经元最大钙电流密度分别为(-40.89±0.31) pA/pF(n=10)和(-49.44±0.37) pA/pF (n=8, P<0.01)。在去极化脉冲刺激 -20 mV 至 +20 mV 之间,PNS 组 CA3 神经元钙电流密度显著大于对照组(P<0.05, P<0.01)。结果表明,PNS 使电流密度 - 电压关系曲线显著下移(图 2)。

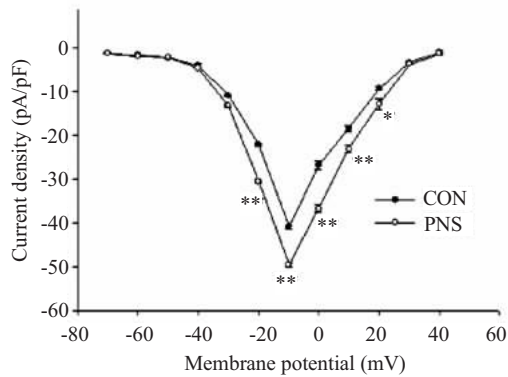


图 2 电流密度 - 电压关系曲线

Fig.2 Current density-voltage curve of the calcium currents recorded in CA3 neurons of the offspring rats in the control and PNS groups

The average peak current density of the calcium currents of CA3 neurons was significantly greater in PNS group than in the control group (*P<0.05, **P<0.01 vs CON).

2.2.2 产前应激对子代大鼠海马 CA3 神经元 HVA 钙通道电导 - 电压关系的影响 PNS 和 CON 组 CA3 神经元 HVA 钙通道半数激活电压平均值分别为(-23.27±0.64) mV 和(-20.24±1.06) mV(P>0.05)。曲线的斜率因子分别为 4.91±0.45 和 6.46±0.59 (P>0.05)。PNS 使电导 - 电压曲线略向负电位方向偏移, 激活曲线的斜率略有增加, 但这种变化两组间没有显著性差异(图 3)。

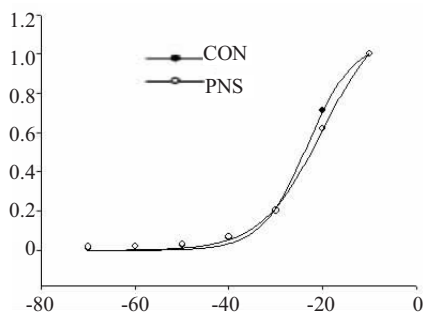


图 3 海马 CA3 神经元 HVA 钙通道电导 - 电压关系曲 Fig.3 Conductance-voltage curve of HVA Ca²⁺ channel

2.2.3 产前应激对子代大鼠海马 CA3 神经元 HVA 钙通道稳态失活动力学的影响 PNS 和 CON 组 CA3 神经元钙电流半数失活电压平均值分别为 (-71.69±7.26) mV 和(-72.60±5.69) mV(P>0.05)。曲线的斜率因子分别为 27.12±3.49 和 26.10±2.72 (P>0.05)。产前应激对子代大鼠海马 CA3 神经元 HVA 钙通道稳态失活动力学的影响不显著(图 4)。

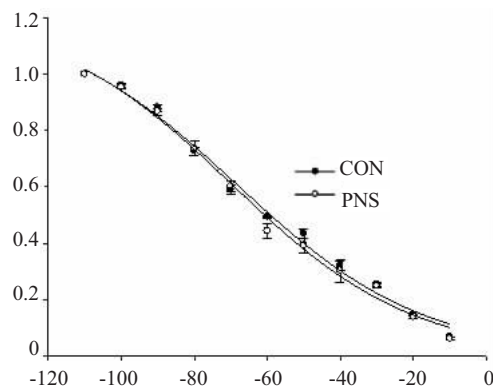


图 4 海马 CA3 神经元 HVA 钙电流稳态失活曲线 Fig.4 Steady-state inactivation curve of HVA Ca²⁺ currents in the offspring rat CA3 neurons in the control and PNS groups

2.2.4 产前应激对子代大鼠海马 CA3 神经元 HVA 时间到峰和钙通道电流面积的影响 由 pCLAMPFIT8.2 软件测量原始钙通道电流数据可得到钙通道电流面积,CON(n=10)和 PNS(n=8)组 CA3 神经元最大钙通道电流面积平均值分别 (106.81±4.20) nA*ms 和 (133.49±2.59) nA*ms (P<0.01)。图 5 示意了不同测试电压下子代大鼠海马 CA3 神经元 HVA 钙通道电流面积,在去极化脉冲刺激 -20 mV 至 0 mV 之间,PNS 组 CA3 神经元钙通道电流面积显著大于对照组(*P<0.05,**P<0.01)。图 6 示意了不同的膜电位对应的激活参数 - 时间到峰。在去极化脉冲刺激 -40 mV 至 +10 mV 之间,子代大鼠海马 CA3 神经元 HVA 钙通道电流时间到峰平均值两组之间差异不显著(P>0.05)。

3 讨论

海马是与学习记忆密切相关的脑区,不同因素包括应激引起海马颗粒细胞、锥体细胞突触结构和功能的改变。我们同样模型实验中,观察到 PNS 子代海马结构内神经型一氧化氮合酶阳性细胞增多,显示氧化物的生成增多,从而对海马神经细胞造成了氧化损伤^[14]。产前应激引起子代 HPA 轴过度反应与母体应激期分泌的皮质酮水平升高有关^[7]。母体应激后,其子代皮质酮水平与母体成正相关^[19]。

在本研究中,我们探讨了产前应激对子代大鼠海

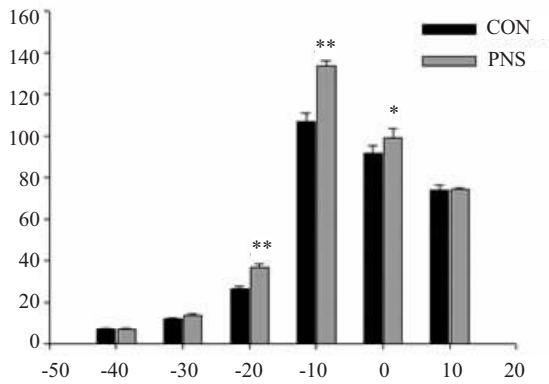


图5 不同的膜电位对应海马CA3神经元HVA钙通道电流面积

Fig.5 Effects of PNS on integral current of the HVA Ca²⁺ channel in offspring rat hippocampal CA3 neurons

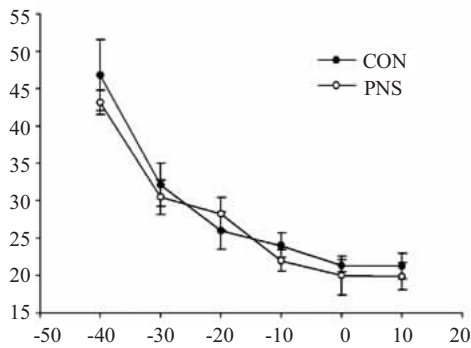


图6 不同的膜电位对应的激活参数-时间到峰

Fig.6 Time-to-peak value corresponding to different membrane potentials in the two groups

马CA3神经元HVA钙通道电流动力学特征的影响。本研究结果显示,产前应激对子代大鼠海马CA3神经元HVA钙通道电导-电压关系、稳态失活动力学、时间到峰的影响不显著,而产前应激组子代大鼠海马CA3神经元HVA钙通道电流密度、电流面积显著大于对照组。本研究支持了以往原位膜片钳研究结果^[16]。神经元VGCCs涉及多种功能,包括递质释放、突触可塑性和基因表达^[20]。钙电流幅值、电压依赖性的任何变化会引起神经元功能改变,甚至是整个神经系统功能改变。本研究检测到由产前应激导致皮质酮受体活动增强而引起钙电流幅值、电流面积增加,将会引起神经元钙稳态改变,对神经元功能产生重要的影响^[21]。

钙通道活动可在多个水平上被调制,包括调制钙通道基因表达、翻译后过程及生理水平。已有研究证实,慢性束缚应激引起海马神经元L-型Ca²⁺通道密度增加,束缚应激前给予L-型Ca²⁺通道阻断剂-尼非地平,对抗了应激诱导的L-型Ca²⁺通道密度增加^[22]。研究显示,皮质酮调制HVA Ca²⁺通道需要糖皮质激素受体与DNA结合^[8]。慢性高水平皮质酮暴露,可导

致P/Q-型和L-型Ca²⁺通道mRNA表达增加,同时L-型Ca²⁺通道数目增加^[10]。本研究结果显示,产前应激导致皮质酮受体活动增强而引起子代海马钙电流幅值、电流面积增加,这种持续的效应支持通过基因机制发挥作用。产前应激导致皮质酮受体活动增强引起ROS增加,后者可通过直接或间接磷酸化L-型Ca²⁺通道,从而提高了HVA钙电流幅值^[15]。

本研究结果证明,产前应激导致皮质酮受体活动增强而引起子代海马CA3神经元HVA钙电流幅值、电流面积增加,而未改变其电导-电压关系、稳态失活动力学、时间到峰等指标。结果提示,在胎儿发育的关键时期,给予母体应激,对子代海马神经元离子通道产生持续的恶性的影响。后续的研究工作,将应用原位膜片钳技术,在海马神经元记录离子通道电流。

参考文献:

- [1] Grimm VE, Frieder B. The effects of mild maternal stress during pregnancy on the behavior of rat pups[J]. *Int J Neurosci*, 1987, 35(1-2): 65-72.
- [2] Lehmann J, Stöhr T, Feldon J. Long-term effects of prenatal stress experiences and postnatal maternal separation on emotionality and attentional processes[J]. *Behav Brain Res*, 2000, 107(1-2): 133-44.
- [3] Weinstock M, Matlina E, Maor GI, et al. Prenatal stress selectively alters the reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in the female rat[J]. *Brain Res*, 1992, 595(2): 195-200.
- [4] Takahashi LK, Baker EW, Kalin NH. Ontogeny of behavioral and hormonal responses to stress in prenatally stressed male rat pups[J]. *Physiol Behav*, 1990, 47(2): 357-64.
- [5] Lemaire V, Koehl M, Moal ML, et al. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(20): 11032-7.
- [6] Bhatnagar S, Lee TM, Vining C. Prenatal stress differentially affects habituation of corticosterone responses to repeated stress in adult male and female rats[J]. *Horm Behav*, 2005, 47(4): 430-8.
- [7] Maccari S, Darnaudery M, Morley-Fletcher S, et al. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003, 27(1-2): 119-27.
- [8] Karst H, Karten YJG, Reichardt HM, et al. Corticosteroid actions in hippocampus require DNA binding of glucocorticoid receptor homodimers[J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3(10): 977-8.
- [9] Karst H, Wadman WJ, Joels M. Corticosteroid receptor-dependent modulation of calcium currents in rat hippocampal CA1 neurons[J]. *Brain Res*, 1994, 649(1-2): 234-42.
- [10] Nair SM, Werkman TR, Craig J, et al. Corticosteroid regulation of ion channel conductances and mRNA levels in individual hippocampal CA1 neurons[J]. *J Neurosci*, 1998, 18(7): 2685-96.
- [11] Miljanich GP, Ramachandran J. Antagonists of neuronal calcium channels: structure, function, and therapeutic implications[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1995, 35: 707-34.
- [12] Ito K, Nakazawa K, Koizumi S, et al. Inhibition by antipsychotic drugs of L-type Ca²⁺ channel current in PC12 cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, 314(1-2): 143-50.

- [13] Ishibashi H, Murai Y, Akaike N. Effect of nilvadipine on the voltage-dependent Ca^{2+} channels in rat hippocampal CA1 pyramidal [J]. Brain Res, 1998, 813(1): 121-7.
- [14] Zhu Z, Li X, Chen W, et al. Prenatal stress causes gender-dependent neuronal loss and oxidative stress in the hippocampus of rats [J]. J Neurosci Res, 2004, 78(6): 837-44.
- [15] Akaishi T, Nakazawa K, Sato K, et al. Hydrogen peroxide modulates whole cell Ca^{2+} currents through L-type channels in cultured rat dentate granule cells [J]. Neurosci Lett, 2004, 356(1): 25-8.
- [16] Joëls M, Velzing E, Nair S, et al. Acute stress increases calcium current amplitude in rat hippocampus: temporal changes in physiology and gene expression [J]. Eur J Neurosci, 2003, 18(5): 1315-24.
- [17] Carter TJ, Mynlieff M. Gamma-aminobutyric acid type B receptors facilitate L-type and attenuate N-type Ca^{2+} currents in isolated hippocampal neurons [J]. J Neurosci Res, 2004, 76 (3): 323-33.
- [18] Scoihvko D, Chen J, Becker A, et al. Blocker-resistant Ca^{2+} currents in rat CA1 hippocampal pyramidal neurons [J]. Neuroscience, 2003, 116(3): 629-38.
- [19] Takahashi LK, Turner JG, Kalin NH. Prolonged stress-induced elevation in plasma corticosterone during pregnancy in the rat: implications for prenatal stress studies [J]. Psychoneuroendocrinology, 1998, 23(6): 571-81.
- [20] Deisseroth K, Heist EK, Tsien RW. Translocation of calmodulin to the nucleus supports CREB phosphorylation in hippocampal neurons [J]. Nature, 1998, 392(6672): 198-202.
- [21] Kerr DS, Campbell LW, Thibault O, et al. Hippocampal glucocorticoid receptor activation enhances voltage-dependent Ca^{2+} conductances: relevance to brain aging [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89(18): 8527-31.
- [22] Mamczarz J, Budziszewska B, Antkiewicz-Michaluk L, et al. The Ca^{2+} channel blockade changes the behavioral and biochemical effects of immobilization stress [J]. Neuropsychopharmacology, 1999, 20(3): 248-54.

(责任编辑:陈望忠)

中国药师的案头必备

中国医师的询药指南

药品监管的学术参谋

药品产销的学术顾问

欢迎订阅 2007 年《中国药师》杂志

《中国药师》由国家食品药品监督管理局主管,1998年6月创刊,为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,且为国内许多大型检索数据库和《国际药文摘》收录。设有“研究论文”“继续教育”“研究报告”“综述与专论”“药品监管”“科技交流”“医药信息”等深受广大药师、医师欢迎的栏目。杂志由《中国药师》编辑部出版,国内统一刊号 CN42-1626/R,月刊,大 16 开 100 页,每期定价 9.80 元,全年 117.60 元。欢迎到当地邮局订阅,邮发代号 38-325,漏订者可向编辑部补订。地址:湖北省武汉市兰陵路 2 号《中国药师》发行部。邮编:430014,电话:027-82778580,82835077。电子信箱:yh@cnjpe.org(初稿专用),zgys@periodicals.net.cn(修改稿专用)。网址:http://www.zgys.org。本刊现全面启用网上投稿、查询系统(http://tg.zgys.org),更方便作者与编者的互动交流,欢迎踊跃投稿。现有少量创刊以来历年杂志的精装合订本,欲购者请与编辑部联系。

边缘交叉的新兴学科

药品评价的技术工具

追踪前沿的专题报道

备受瞩目的专业期刊

《药物流行病学杂志》2007 年征订启事

《药物流行病学杂志》由中国药学会主办,是此边缘学科在我国乃至亚洲第一本公开发行的专业期刊。该刊为医药科研、生产、经营、使用和管理等方面全面提供对药物有效性、安全性、经济性、适用性的评价信息。1992 年创刊,双月刊,为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,且为万方数据、中国期刊网等国内许多大型检索数据库和《国际药文摘》收录。设有“述评”“药效评价”“药物不良反应与安全用药”“药物利用”“国外进展”“药物经济学”“方法资源”“讲座论坛”和“病例报道 病案分析”等栏目,大 16 开,64 页,印刷装帧精良。每期定价 6 元,全年 36 元。国内统一刊号:CN42-1333/R,邮发代号 38-187。欢迎广大读者到当地邮局订阅,漏订者可直接向编辑部补订。地址:湖北省武汉市兰陵路 2 号药物流行病学杂志编辑部,电话:027-82778580,82835077。电子信箱:acjpe077@public.wh.hb.cn, ywlxbz@periodicals.net.cn(投稿专用), y-jiao@cnjpe.org(校稿专用)。网址:http://www.cnjpe.org, 网上稿件查询系统网址:http://gj.cnjpe.org。现有少量近年杂志的精装合订本,欲购者请与编辑部联系。