

The Research of Miao Medicine Double Kidney Grass Regulation Mechanism of COPD Airway Inflammation through HPA Axis

Minghui Liu¹, Xun Zhou^{1*}, Gaigai Li¹, Qiang Lou¹, Guangwen Li², Mei Wang²

¹The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Email: 708931918@qq.com, *1315341509@qq.com

Received: Jul. 11th, 2019; accepted: Jul. 30th, 2019; published: Aug. 6th, 2019

Abstract

Objective: To research the double kidney grass on COPD rats hypothalamus pituitary adrenal axis (HPA axis) control and discuss its anti-inflammatory action mechanism in the treatment of COPD airway inflammation. **Methods:** Two intratracheal injections of lipopolysaccharide (LPS) and cigarette smoking were used to establish the COPD model in rats. After the model was successfully established, the rats were given different doses of double kidney grass decoction: low-dose group (5 mg/kg), medium-dose group (10 mg/kg, high-dose group (20 mg/kg) which were given gavage for 28 days. The mean alveolar lining interval (MLI) and alveolar destruction index (DI) were measured using an image data analysis system. The content of GRmRNA in lung tissues, CRHmRNA in hypothalamus and CORTmRNA in adrenal gland was detected by Realtime-PCR. **Results:** There were significant differences in MLI and DI between low, medium and high dose groups and COPD model group ($P < 0.01$). CRHmRNA, GCmRNA and CorTmRNA were significantly increased in the low, medium and high dose groups compared to the COPD model group ($P < 0.05$). The expression of GR and CorTmRNA increased with the increase of the dose of double kidney grass, and the effect was best in the high-dose double kidney grass group. CRHmRNA expression between each dose groups was no significant statistical difference ($P > 0.05$). But the experiment proved that the double kidney grass effect of high dose group is better than the other groups. **Conclusion:** Double kidney herb decoction can effectively improve CRHmRNA and CorTmRNA and GCmRNA levels, through the effect of biofeedback, to improve the biological activity of HPA axis, stimulating the secretion of endogenous hormones in the body's immune, thus inhibiting the COPD inflammation.

Keywords

Double Kidney Grass, COPD, HPA Axis, Inflammatory Mechanisms

*通讯作者。

苗药双肾草通过HPA轴调控COPD气道炎症机制的研究

刘明慧¹, 周 洵^{1*}, 李改改¹, 姜 强¹, 李光文², 王 美²

¹贵州中医药大学第二附属医院, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学, 贵州 贵阳

Email: 708931918@qq.com, *1315341509@qq.com

收稿日期: 2019年7月11日; 录用日期: 2019年7月30日; 发布日期: 2019年8月6日

摘 要

目的: 研究双肾草对COPD大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)的调控, 探讨其在COPD大鼠气道炎症治疗中的抗炎作用机理。方法: 两次气管内注射脂多糖(LPS)及熏香烟法建立大鼠COPD模型。造模成功后按双肾草煎剂不同剂量灌胃, 低剂量组(5 mg/kg); 中剂量组(10 mg/kg); 高剂量组(20 mg/kg)分别灌胃28天。用图像数据分析系统检测平均肺泡内衬间隔(MLI)及肺泡破坏指数(DI)。用Realtime-PCR检测大鼠肺组织中GRmRNA的含量、下丘脑中CRHmRNA及肾上腺中CORTmRNA的含量。结果: 双肾草低、中、高剂量组和COPD模型组比较MLI及DI均有显著性差异($P < 0.01$)。双肾草低、中、高剂量组和COPD模型组比较CRHmRNA、GCMRNA、CorTmRNA均明显升高($P < 0.05$)。GR及CorTmRNA的表达随双肾草剂量的增加而增强, 以双肾草高剂量组效果最佳。CRHmRNA的表达各剂量组之间比较无明显统计学差异($P > 0.05$), 但实验证明双肾草高剂量组效果优于其他剂量组。结论: 双肾草煎剂能够有效的提高CRHmRNA、GRmRNA、CorTmRNA的含量, 通过生物反馈效应, 提高HPA轴的生物活性, 刺激内源性激素的分泌, 参与机体免疫, 从而抑制COPD炎症反应。

关键词

双肾草, COPD, HPA轴, 炎症机制

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一组以不完全可逆气流受限为特征的疾病, 气流受限常呈进行性发展, 但是可以预防和治疗的疾病。其发病率呈现逐年上升的趋势[1], 由于其发病范围广、危害性大、社会经济负担重, 已经成为一个危害公众健康的重要社会性问题。但临床上尚缺乏对其有效的药物治疗, 如何防治 COPD 的病情进展成为全球共同关注的问题。现代研究显示 COPD 患者急性发作期和稳定期存在着一定程度的 HPA 轴的功能低下, 这与老龄患者相关性腺及肾上腺皮质功能衰退, HPA 轴及免疫调节功能下降, 呼吸道防御能力减弱, 单核-吞噬细胞系统功能退化密切相关。双肾草为贵州十大苗药之一, 具补肾纳气、培元固本之功效。本研究旨在通过研究双肾草对 COPD

大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)的调控,探讨其在 COPD 大鼠气道炎症治疗中的抗炎作用机理,为 COPD 的防治提供新思路。

2. 材料与方法

2.1. 实验动物

健康 SD 雄性清洁级大鼠 40 只,由重庆滕鑫公司提供,合格证号: SCXK(渝)2012-0005。鼠龄为 20 周,体重为 $220\text{ g} \pm 40\text{ g}$,饲养室内温度 $15^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$,湿度为 40%~60%,每组大鼠单笼喂养。

2.2. 药物与试剂

双肾草(贵州永博鑫公司),红河香烟(云南红云红河烟草(集团)有限公司: 84 mm 烤烟型,焦油含量 11 mg,烟气烟碱含量 1.0 mg,烟气一氧化碳含量 11 mg),脂多糖(10 mg)(美国 Segma 公司),粘附载玻片(HEHYGLASS 福州迈新);预染蛋白分子量标准(Marker)由碧云天生物技术公司(上海)提供;Trizol 试剂(北京康润诚业生物有限公司);SYBR®OR Green PCR Master mix、CDNA 第一链合成试剂盒(北京康润诚业生物有限公司);DL2000 DNA Marker (TAKARA-3427A)。

2.3. 动物造模及分组

40 只大鼠造 COPD 模型,分装大鼠置于鼠笼,每日将大鼠转置于熏烟箱内。云南产“红河”香烟 10 支(84 mm 烤烟型,焦油含量 11 mg,烟气烟碱含量 1.0 mg,烟气一氧化碳含量 11 mg)。将大鼠持续暴露于烟雾中 30 min/次,2 次/d,(每次 10 支烟),上午与晚上各一次,每次间隔 6~8 小时,每周进行 6 天,连续 12 周。在动物购入后的第 2 天及第 15 天分别行脂多糖气管内注射[2] [3]。具体方法:麻醉成功后,仰卧位,消毒后沿颈中线,切开皮肤,钝性分离组织,暴露气管,穿刺气管行管腔内脂多糖注射(10 mg 加入 10 ml 双蒸水,配制成 1 mg/ml),每次按体重注射(0.1 ml/100g)。从大鼠的体貌特征、肺组织肉眼观察及行肺组织病理切片检查来判定造模是否成功。40 只大鼠随机分为 4 组: COPD 模型组(对照组)、双肾草低、中、高剂量组,每组 10 只。双肾草低、中、高剂量组在 COPD 模型组基础上分别给予 5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg 灌胃,2 次/天,间隔 8 小时,连续 8 周。其中双肾草低、中、高剂量根据药理学剂量换算动物剂量折算方法计算,本实验中双肾草低、中、高剂量(5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg)相当于双肾草生药 8.265 mg/kg、16.531 mg/kg、33.062 mg/kg。

2.4. 病理标本的制备

模型组及双肾草低、中、高剂量组,取右肺组织,石蜡包埋切片,HE 染色,每张片随机选取 5 个视野(尽量避开大血管及支气管区域),观察肺组织病理形态,采用病理图像分析仪 HPIAS-1000 (武汉清平影像技术有限责任公司)观察平均肺泡内衬间隔(MLI)及肺泡破坏指数(DI)。

2.5. 肺组织中糖皮质激素受体 mRNA (GRmRNA)的含量,下丘脑中促肾上腺皮质激素释放激素 mRNA (CRHmRNA)的含量,以及肾上腺中皮质酮 mRNA (CORTmRNA)的含量的检测

采用 RT-PCR 检测方法。将麻醉处死后的大鼠立即开胸取肺组织、开腹取肾上腺。断头,去除颅顶骨块,完整取出脑组织,锐性切取下丘脑。各组大鼠的肺组织、下丘脑、肾上腺置入去酶的冷冻管中,放置于 -80°C 低温冰箱中保存,用液氮进行运输。用 Realtime-PCR 检测肺组织中 GRmRNA 的含量,下丘脑中 CRHmRNA 的含量,以及肾上腺中 CorTmRNA 的含量。基因 GR 引物序列 F: 5-CCTCCCATTCTAACCATCCT-3 (上游) R: 5-CTCCCTCTGCTAACCTGTG-3 (下游) 175 bp; CRH F:

5-CAGCCGTTGAATTTCTTGCA-3 (上游) R: 5-CCAGGCGGAGGAAGTATTCTT-3 (下游) 88 bp; CorT F: 5-CTTCAGGTCTCCAAGGAGGATG-3 (上游) R: 5-GAGAGCAGCAGCAGCAGCA-3 (下游) 87 bp; GAPDH F: 5-GGCAAGTTCAATGGCACAGT-3 (上游) R: 5-TGGTGAAGACGCCAGTAGACTC-3 (下游) 151 bp; 以上引物由 TaKaRa 公司设计和合成; 在 PCR 仪上按以下条件进行反转录反应: 42℃ 50 min, 70℃ 15 min, 取出反应体系, 立刻进行实验或者-20 度冰箱保存待用。PCR 反应条件, 94℃ 2 min; 94℃ 30 s; 55℃~65℃ 30 s; 72℃ 30 s 于 PCR 扩增仪(杭州大河热毯电子有限公司)上进行扩增, 共 40 个循环, 将产物经琼脂糖电泳, 采用凝胶成像分析系统 GDS8000 (英国 UVP 公司)进行分析。以目的基因与 GAPDH 条带灰度值的比值为该目的基因的相对含量。

2.6. 统计学处理

选用 SPSS 20.0 统计分析软件进行数据的分析处理。全部数据用 $\text{mean} \pm \text{SEM}$ 表示; 组间对比采用 Analyze-one-way-ANOVA (单因素方差分析)。 $P < 0.05$ 为有统计学意义, $P < 0.01$ 为具有显著性差异。

3. 结果

3.1. 大鼠造模观察(症状及形态学观察)

3.1.1. 症状

造模进行第 12 周时, 所有大鼠均表现有不同程度的体重减轻、饮食减少、气喘、活动减少, 活动后喘促、张口呼吸、对外界刺激反应较迟钝、弓背蜷缩, 喜扎堆, 畏寒喜暖; 体毛枯疏, 失去光泽, 竖毛等征象。

3.1.2. 形态学改变

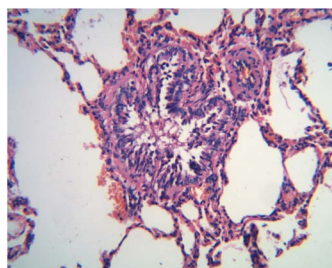
组织摘除后可见两肺外观膨胀, 体积明显增大, 弹性差, 肺组织表明不平整, 部分可与组织粘连, 切面可见多量较大的肺泡腔, 部分肺泡呈现多个联合, 大小形状不等。

3.2. 各组大鼠病理形态结果

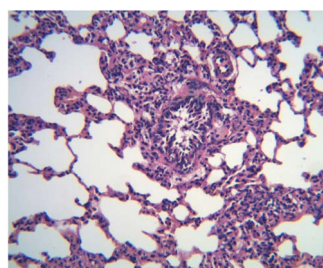
COPD 模型组: COPD 组大鼠气管管腔显著增厚, 管腔内径缩小; 部分管腔伴粘液栓形成及组织增生; 各级支气管壁、周围肺组织伴大量炎性细胞浸润。肺泡壁变薄, 肺泡腔扩大, 部分泡壁损坏, 融合形成肺大泡, 肺泡数目显著减少, 见图 1。

双肾草低剂量组: 与 COPD 模型组相比, 未见明显改变, 肺泡壁变薄, 肺泡腔扩大, 肺泡壁损坏后出现肺泡腔融合, 见图 1。

双肾草中、高剂量组: 管腔增厚情况减轻, 纤维组织增生减轻, 周围肺组织炎性细胞浸润减轻, 肺泡破坏数量减少, 见图 1。



COPD 模型组



双肾草低剂量组

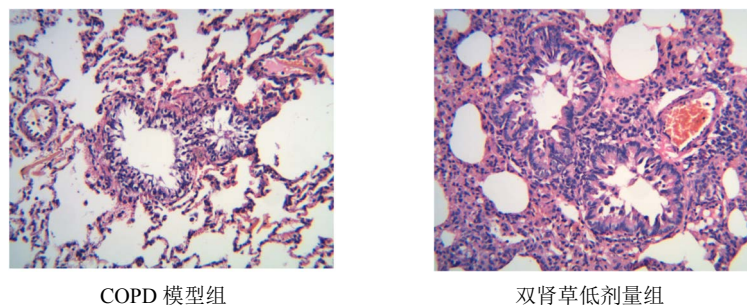


Figure 1. Histopathological section of lung under light microscope (10×20)
图 1. 光镜下肺组织病理切片(10×20)

3.3. 肺泡内衬间隔(MLI)及肺泡破坏指数(DI)

通过光学显微镜及图像数据分析系统计算出平均肺泡内衬间隔(MLI)及肺泡破坏指数(DI)。

双肾草低、中、高剂量组均能较 COPD 模型组明显减小平均肺泡内衬间隔及降低肺泡破坏指数。

MLI 统计分析：双肾草低、中、高剂量组和 COPD 模型组比较均有显著性差异($P < 0.01$)。双低组和 COPD 模型组比较 $P = 0.006$ ，双中组和 COPD 模型组比较 $P = 0.003$ ，双高组和 COPD 模型组比较 $P = 0.000$ ；双肾草低剂量组与双肾草中、高剂量组对比均无统计学意义($P > 0.05$)，其中双低组和双中组比较 $P = 0.756$ ，双低组和双高组比较 $P = 0.257$ ；双肾草中剂量组与双肾草高剂量组比较无统计学意义 $P = 0.405$ ($P > 0.05$)。

DI 统计分析：双肾草低、中、高剂量组和 COPD 模型组比较均有显著性差异($P < 0.01$)。双低组和 COPD 模型组比较 $P = 0.000$ ，双中组和 COPD 模型组比较 $P = 0.000$ ，双高组和 COPD 模型组比较 $P = 0.000$ ；双肾草低剂量组与双肾草中、高剂量组对比均无统计学意义($P > 0.05$)，其中双低组和双中组比较 $P = 0.537$ ，双低组和双高组比较 $P = 0.291$ ；双肾草中剂量组与双肾草高剂量组比较无统计学意义 $P = 0.653$ ($P > 0.05$)。

实验说明：双肾草煎剂治疗均能降低 MLI 和 DI，能有效的改善肺组织结构完整，抑制肺泡腔扩大，但其改善作用不随药物剂量的增加而变化(无统计学意义)，见表 1。

Table 1. MLI and DI in lung tissue of rats in each group (mean \pm s)

表 1. 各组大鼠肺组织 MLI 及 DI (mean \pm s)

组别	n	MLI (μm)	DI (%)
COPD 模型组	6	3.6960 \pm 0.14442	56.0320 \pm 3.40931
双肾草低剂量组	6	3.0360 \pm 0.04717 [△]	40.5280 \pm 1.93150 [△]
双肾草中剂量组	6	3.0800 \pm 0.27379 [△]	38.5600 \pm 2.36379 [△]
双肾草高剂量组	6	2.6960 \pm 0.15902 [△]	36.7720 \pm 1.95643 [△]

与 COPD 模型组比较，[△] $P < 0.01$ 。

3.4. Realtime-PCR 检测肺组织中 GRmRNA 的含量，下丘脑中 CRHmRNA 的含量，以及肾上腺中 CORTmRNA 的含量

GRmRNA 统计分析：双肾草低剂量组和 COPD 模型组比较有统计学差异 $P = 0.04$ ($P < 0.05$)，双肾草中剂量组和 COPD 模型组比较有显著性差异 $P = 0.001$ ($P < 0.01$)；双肾草高剂量组和 COPD 模型组比较有显著性差异 $P = 0.000$ ($P < 0.01$)。双肾草低剂量组和双肾草中剂量组比较无差异 $P = 0.112$ ($P > 0.05$)；双肾草低剂量组和高剂量组比较有显著性差异 $P = 0.001$ ($P < 0.01$)；双肾草中剂量组和高剂量组比较有差异 $P = 0.042$ ($P < 0.05$)。说明双肾草干预的剂量组均能提高肺组织中 GRmRNA 的表达。其中，双肾草煎

剂的治疗效果随剂量的增加而增强,以双肾草高剂量组效果最佳,见表 2。

CorTmRNA 统计分析:双肾草低剂量组和 COPD 模型组比较具有显著性差异 $P = 0.001 (P < 0.01)$,双肾草中、高剂量组和 COPD 模型组比较均有显著性差异 $P = 0.000 (P < 0.01)$;双肾草低剂量组和双肾草中、高剂量组均有显著性差异 $P = 0.000 (P < 0.01)$;双肾草中、高剂量组之间比较有差异 $P = 0.045 (P < 0.05)$ 说明双肾草各剂量组在干预 COPD 模型大鼠肾上腺中 CorTmRNA 表达过程中,均具有显著的提高作用,其作用随双肾草剂量的增加而增强,见表 2。

CRHmRNA 统计分析:双肾草低剂量组和 COPD 模型组比较具有统计学差异 $P = 0.012 (P < 0.05)$,双肾草中剂量组和 COPD 模型组比较具有显著性差异 $P = 0.001 (P < 0.01)$;双肾草高剂量组和 COPD 模型组比较有显著性差异 $P = 0.000 (P < 0.01)$ 。双肾草低剂量组和双肾草中剂量组比较无统计学差异 $P = 0.331 (P > 0.05)$,双肾草低剂量组和双肾草高剂量组比较有统计学差异 $P = 0.011 (P > 0.01)$ 。双肾草中、高剂量组比较 $P = 0.087 (P > 0.05)$ 。说明双肾草各剂量组能显著的增强大鼠下丘脑中 CRHmRNA 的表达。其中各剂量组之间比较无明显统计学差异,但实验证明双肾草高剂量组效果优于其他剂量组,见表 2。

Table 2. GR mRNA, CRH mRNA in hypothalamus and CORT mRNA in adrenal gland of rats in each group (mean \pm SEM)
表 2. 各组大鼠肺组织中 GRmRNA、下丘脑中 CRHmRNA 和肾上腺中 CORTmRNA 含量(mean \pm SEM)

组别	GRmRNA	CRHmRNA	CORTmRNA
模型组	23.4133 \pm 0.48237	11.1267 \pm 0.51749	4.9533 \pm 0.10689
双低组	25.4767 \pm 0.83032*	12.8767 \pm 0.44040 [▲]	6.2850 \pm 0.31965*
双中组	27.0367 \pm 0.51104 [▲]	13.5083 \pm 0.54071 ^{▲◆}	7.7900 \pm 0.24771 [▲]
双高组	29.0767 \pm 0.76175 ^{▲◆}	14.6500 \pm 0.22033 ^{▲◆}	8.5383 \pm 0.26493 ^{▲◆}

与模型组比较, * $P < 0.05$, [▲] $P < 0.01$; 与双肾草低剂量组比较^{▲◆} $P < 0.01$; 与双肾草中剂量组比较^{▲◆} $P < 0.05$ 。

4. 讨论

COPD 的发病机制至今尚无定论,目前普遍认为气道炎症在 COPD 的发病机制中起着至关重要的作用,气道炎症诱发 COPD 的机制可能是因为有害气体侵袭气道,导致炎症因子发生一系列的炎性反应及病理性改变,形成多个致病因子共同参与的炎性叠加,造成气道、肺组织炎性水肿、病理性增生,诱发气道重塑,出现气流受限并呈现进行性发展。其中炎症因子同时又引发神经内分泌系统发生病理性改变,主要是 HPA 轴功能下降,导致自身调节功能失衡,引起机体的一系列免疫反应。现代研究显示 COPD 患者急性发作期和稳定期存在着一定程度的 HPA 轴的功能低下,这与老龄患者肾上腺皮质功能衰退,HPA 轴及免疫调节功能下降,呼吸道防御能力减弱,单核-吞噬细胞系统功能退化密切相关[4]。既往动物实验也表明自然衰老大鼠及 COPD 大鼠均存在着 HPA 轴的功能低下[5][6]。在 COPD 气道炎症形成的初期,糖皮质激素[7]抑制气道壁的毛细血管扩张,改善局部血循环,减轻渗出和水肿,又抑制白血细胞的浸润和吞噬,减轻炎症反应的症状;而在气道炎症形成的后期,激素又抑制毛细血管和纤维母细胞的增生,延缓组织的病理性改变。其中,糖皮质激素受体 GR 作为 GC 的承载单位,其水平的高低也体现着 GC 的有效生物利用度。研究发现,补肾益气药物能改善机体的 HPA 轴的功能,其作用靶点在神经内分泌轴[8]。沈自尹研究认为下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能紊乱是肾虚的病理基础之一[9][10]。双肾草是贵州十大苗药之一,性温味甘,入肾经,具有温补肾阳、培元固本之功效,用于治疗肾不纳气、肺肾气虚、慢性咳嗽等,具有改善患者免疫力和延缓病情发展的作用。本研究证实 COPD 模型下丘脑中 CRHmRNA,肺组织中 GRmRNA、肾上腺中 CORTmRNA 含量减少,造成其激素生物效应降低,导致 HPA 轴功能低下,可能是促使 COPD 炎症进行性发展的重要因素之一。研究发现双肾草煎剂能够有效提高下丘脑中

CRHmRNA、肺组织中 GRmRNA、肾上腺中 CORT mRNA 的含量, 通过生物反馈效应, 提高 HPA 轴的生物活性, 参与机体的免疫反应。其中经低剂量、中剂量、高剂量实验比较, 综合分析在安全剂量范围内以高剂量药组作用最佳。由此我们可以推测, 苗药双肾草抑制大鼠气道炎症的反应机制可能是通过提高 COPD 大鼠肺组织的糖皮质激素受体及下丘脑中促肾上腺皮质激素释放激素、肾上腺皮质组织中皮质酮的分泌, 共同提高 HPA 轴的生物活性, 刺激内源性激素的分泌, 从而抑制气道炎症的发展及其对组织的病理性损害。

基金项目

1) DCN 对 COPD 大鼠气道重塑信号传导通路的干预及苗药对其影响项目编号: 贵州省科技厅立项资助(黔科合 SY 字(2013)3071 号)。

2) 补肾苗药双肾草通过 HPA 轴调控 COPD 大鼠气道炎症的机制研究项目编号: 贵州省卫生厅立项资助(黔省专合字(2012)189 号)。

参考文献

- [1] 乔翠霞, 李素云. 慢性阻塞性肺疾病的流行病学研究现状[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(11): 1618-1621.
- [2] 李红梅, 崔德建. 熏香烟加气管注射内毒素和单纯熏香烟法建立大鼠 COPD 模型[J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(7): 808-812.
- [3] 方苏榕, 谷伟, 谭焰, 孙丽华. 烟熏联合内毒素构建 COPD 大鼠模型[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(9): 1226-1230.
- [4] 李淑梅. 慢性阻塞性肺病患者垂体-甲状腺轴功能研究[J]. 四川医学, 2004, 25(6): 629-630.
- [5] 沈自尹, 黄建华. EF 调控老年大鼠淋巴细胞基因表达谱中凋亡相关信号分子表达的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2005, 21(3): 175-178.
- [6] 谢瑾玉, 董竟成. 淫羊藿对哮喘大鼠肺组织 RANTES 及 MCP-3 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 25(3): 238-241.
- [7] 徐俊久, 王敏伟. 糖皮质激素在免疫-炎症中作用机制的研究进展国外医学: 生理病理科学与临床分册, 2001, 21(6): 448-451.
- [8] 宫兆华, 董竟成, 谢瑾玉. 补肾益气药调节哮喘大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及白细胞介素-6 功能紊乱的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 348-351.
- [9] 沈自尹. 有关证与神经内分泌免疫网络的研究[J]. 中医学刊, 2003, 21(1): 10-11+14.
- [10] 沈自尹. 从肾本质研究到证本质研究的思考与实践——中西医结合研究推动了更高层次的中西医互补[J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(4): 4-7.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/> 顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org