

# 姜黄素改善 2 型糖尿病的机制研究进展

许崇德, 成之福

(山东省日照市人民医院药剂科, 日照 276800)

**摘要** 姜黄素是从姜科植物提取出来的酚类物质, 有广泛的生物活性。炎症和氧化应激反应是 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞损伤、胰岛素抵抗的促发因素, 姜黄素抗炎和抗氧化应激作用与其抗 2 型糖尿病密切相关。姜黄素通过抗炎和抗氧化特性, 可以改善胰岛素信号传导, 减轻胰岛细胞损伤以及纠正糖代谢紊乱, 从而发挥抗糖尿病功效。

**关键词** 姜黄素; 糖尿病, 2 型; 抗炎; 氧化应激

**中图分类号** R286; R965

**文献标识码** A

**文章编号** 1004-0781(2016)11-1234-04

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.11.019

姜黄素 (curcumin) 是从姜科植物郁金块根、姜黄根茎、莪术根茎, 以及天南星科植物菖蒲根茎等中提取出来的一种黄色酸性酚类物质, 广泛应用于食品工业中, 主要用于肠类制品、罐头、酱卤制品等产品的着色。现代医学研究表明, 姜黄素具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗纤维化等生物学活性<sup>[1]</sup>, 具有良好的药用前景。近年来, 应用姜黄素治疗糖脂代谢紊乱的研究受到重视, 且在临床试验中收到预期疗效, 具有效果好、不良反应小的优点<sup>[2]</sup>。笔者综述姜黄素改善 2 型糖尿病的进展。

## 1 姜黄素抗炎与改善 2 型糖尿病

**1.1 姜黄素抗炎与改善胰岛素抵抗** 肥胖是糖尿病的重要危险因素之一, 肥胖可激活免疫系统, 引起慢性炎症反应, 导致糖耐量受损、胰岛素抵抗, 并最终导致糖尿病发生。这种胰岛素抵抗主要发生在脂肪、肝脏、肌肉等胰岛素敏感组织<sup>[3]</sup>。近年来大量研究表明, 糖尿病是一种炎性疾病, 慢性、低度、持续的炎症反应, 尤其是在脂肪组织、肝脏、胰岛组织的炎症反应, 伴随着糖尿病的发生发展<sup>[4-5]</sup>。OLEFSKY 等<sup>[3]</sup>综合多项研究表明, 在胰岛素抵抗的 2 型糖尿病大鼠血清中, 促炎细胞因子白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-12、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、趋化因子单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、活化正常 T 细胞表达和分泌的调节物 (reduced upon activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES)、巨噬细胞炎症蛋白-1 (macrophage inflammatory protein-1, MIP-1) 水平升高, 如急性期反应物 (C 反应蛋白、淀粉样蛋白 A、铁蛋白)、胰岛素抵抗相关脂肪细胞因子 (视黄醇结合蛋白 4 和抵抗素), 胰岛素活性相关的脂肪细

胞因子 (脂联素), 和血清中减少的被称作负性急性期反应物 (皮质素传递蛋白、转铁蛋白), Th2 型细胞因子 (IL-4、IL-10) 等。

研究表明, 200 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 姜黄素灌胃可以通过抗炎显著降低 2 型糖尿病大鼠糖化血红蛋白水平<sup>[6]</sup>, 其机制与抑制核转录因子 kappa B (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B) 通路、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路关系密切<sup>[7]</sup>。NF- $\kappa$ B 作为激活炎症反应的主要调节因子, 而细胞核转录因子  $\kappa$ B 抑制蛋白激酶 (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase, I $\kappa$ K) 是 NF- $\kappa$ B 活化的调节器, 也是胰岛素受体 (insulin receptor, InsR) 和胰岛素受体底物 (Insulin receptor substrate, IRS) 丝氨酸磷酸化激酶, 更是姜黄素抗炎的主要靶点。核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白 (inhibitor of nuclear factor-kappa B, I $\kappa$ B) 为 NF- $\kappa$ B 的抑制蛋白, 正常情况下与其结合形成三聚物。磷酸化的 I $\kappa$ K 可以降低 I $\kappa$ B, 促进 NF- $\kappa$ B 活化及炎症因子产生, 而炎症因子又可以激活 I $\kappa$ K, 进而引起 IRS 丝氨酸磷酸化, 导致胰岛素抵抗。SHEHZAD 等<sup>[8]</sup>证明姜黄素可以抑制 I $\kappa$ K, 进而阻碍 NF- $\kappa$ B 的核位移, 抑制炎症的发生。JIMENEZ-FLORES 等<sup>[9]</sup>研究发现, 给 15 周龄的 db/db 糖尿病小鼠喂食含 0.75% 姜黄素的饲料 8 周, 可以抑制 NF- $\kappa$ B 介导的 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  释放, 改善局部炎症反应, 而这与 I $\kappa$ K $\beta$  及其磷酸化被抑制有关。JNK 是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 通路的一个途径, 可以直接作用于胰岛素信号转导。炎症因子激活 JNK, 活化的 JNK 通过 IRS-1 第 307 位丝氨酸磷酸化, 干扰临近的酪氨酸磷酸化结合位点, 抑制正常的酪氨酸磷酸化作用, 导致胰岛素受体调节信号减少, 影响葡萄糖的摄取和利用。WANG 等<sup>[10]</sup>研究表明, 姜黄素可以剂量依耐性地抑制 NF- $\kappa$ B 和 JNK 信号通路介导的 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  转录和分泌, 增加 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖摄

收稿日期 2016-03-02 修回日期 2016-04-12

**作者简介** 许崇德 (1965-), 男, 山东日照人, 副主任药师, 学士, 研究方向: 临床药学。电话: 0633-3365350, E-mail: tmyangzi@126.com。

取, 逆转软脂酸诱导的脂肪细胞胰岛素抵抗。WEISBERG 等<sup>[11]</sup>在高脂喂养的肥胖大鼠和瘦素基因缺陷的 ob/ob 肥胖小鼠模型中发现, 食物中加入 3% 姜黄素, 可以通过作用于细胞因子信号转导抑制因子-3 (suppressors of cytokine signaling 3, SOCS-3), 趋化因子 (C-C motif) 配基-2 (CCR-2), 抑制肝脏 TNF- $\alpha$ 、MCP-1 的分泌, 改善模型鼠的炎症反应、血糖和糖化血红蛋白水平。姜黄素能够抑制白色脂肪组织中巨噬细胞的浸润, 增加脂联素分泌, 从而增加脂肪组织胰岛素敏感性; 通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活改善肥胖鼠模型肝肿大和肝脏炎症标志物。胰岛素抵抗的 2 型糖尿病大鼠脂肪组织中有大量巨噬细胞浸润, WOO 等<sup>[12]</sup>从高脂饲料喂养的肥胖小鼠肠系膜分离脂肪组织培养后的培养基和含有姜黄素的生物活性复合物干预体外培养的 RAW 264.7 巨噬细胞, 发现巨噬细胞的转移受到抑制, 促炎因子 TNF- $\alpha$  和 MCP-1 的分泌水平明显下调。姜黄素也可以抑制 NLRP3 炎症小体的激活<sup>[13]</sup>, 而活化的 NLRP3 炎症小体导致胰岛和血清中 IL-1 $\beta$  显著升高, 导致胰岛素抵抗和胰岛细胞破坏, 进而导致糖尿病<sup>[5]</sup>。这种炎症反应抑制、胰岛素敏感组织巨噬细胞浸润和炎症因子减少, 可以增加组织胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗。

**1.2 姜黄素抗炎与保护胰岛细胞** 在肥胖和胰岛素抵抗的大鼠模型中, 胰岛组织中有大量巨噬细胞浸润, 且 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子显著增加, 这与胰岛  $\beta$  细胞损伤导致胰岛素分泌受损关系密切。而当阻滞炎症因子时, 胰岛素抵抗和血糖水平会得到相应改善<sup>[14-15]</sup>。姜黄素可以促进胰岛细胞的再生和促进胰岛细胞分泌胰岛素。MAHESH 等<sup>[16]</sup>给糖尿病大鼠喂食姜黄素 45 d, 发现大鼠血糖水平显著下降, 代谢相关的酶和脂质过氧化恢复正常, 且以 30 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 疗效最佳, 而这与姜黄素降低胰岛组织的氧化应激引起的炎症反应, 减轻炎症因子对胰岛细胞的损伤相关。KANITKAR 等<sup>[17]</sup>研究表明, 从 C57/BL6J 小鼠分离的胰岛组织, 用 10  $\mu$ mol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 姜黄素预处理后再暴露于炎症因子中, 胰岛细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的活性、NF- $\kappa$ B 核移位及其激活必需的 I $\kappa$ B $\beta$  的磷酸化均降低, 从而抑制了炎症反应诱导的胰岛细胞死亡; 在体内, 7.5 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 姜黄素干预小鼠 5 d 后注射链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 构建 2 型糖尿病模型, 继续姜黄素干预 3 周内处死动物, 和不用姜黄素的动物比较, 发现血清和胰岛局部促炎因子明显降低, 血糖、胰岛素水平保持正常。STZ 是直接破坏胰岛的化学物质, 该实验间接证明姜黄素对胰岛细胞保护作用。

姜黄素的胰岛细胞保护作用还与抑制内质网应激以及依赖和不依赖内质网/线粒体介导的胰岛细胞凋亡相关<sup>[18]</sup>。STZ 诱导的糖尿病大鼠, 血清促炎细胞因子升高, 细胞保护蛋白核因子相关因子 2 (nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf-2)、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和葡萄糖转运子 2 (glucose transporter 2, GLUT2) 下降, 胰岛细胞凋亡增加, 姜黄素可以逆转这一改变。ROUSE 等<sup>[19]</sup>发现姜黄素保护胰岛细胞与抑制磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDEs) 有关。PDE 可以降解 cAMP, 从而损伤胰岛细胞的胰岛素分泌功能。而姜黄素对 PDE 的多种亚型有抑制作用, 增加细胞中 cAMP, 促进胰岛素释放。

## 2 姜黄素抗氧化应激与改善 2 型糖尿病

氧化应激在 2 型糖尿病病理进程中具有重要作用<sup>[20]</sup>。高糖状态极易通过糖自身氧化、多元醇通路、晚期糖基化终产物合成、蛋白激酶 C $\beta$ 1/2 (Protein Kinase C $\beta$ 1/2, PKC $\beta$ 1/2) 激酶等诱发氧化应激反应的发生, 而氧化应激反应反过来通过体内过多 ROS 激活这些通路<sup>[21]</sup>。机体 ROS、活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 和脂质过氧化物与胰岛细胞的损伤、胰岛素抵抗的产生密切相关<sup>[22]</sup>。氧化应激是导致胰岛  $\beta$  细胞功能衰退的重要因素, 而这与抗氧化应激的酶缺失有关。线粒体中有内生的抗氧化应激酶, 以保护细胞免受自由基损伤, 如超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione-S-transferase, GST) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX)。ROS 和 RNS 可直接损伤  $\beta$  细胞, 尤其是破坏细胞线粒体结构, 导致抗氧化应激相关的酶缺失, 促进  $\beta$  细胞凋亡<sup>[23]</sup>。KANETO 等<sup>[24]</sup>在体外培养的胰岛细胞诱导氧化应激反应, 胰岛素基因的活性和 mRNA 水平被抑制, 伴随着胰岛素转录因子胰十二指肠同源盒因子 1 (pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1) 的核质转移受到抑制, 胰岛素合成和分泌减少。氧化应激导致的胰岛素抵抗与胰岛信号传导受阻和脂肪细胞因子失调有关<sup>[25]</sup>。氧化应激可通过多个途径干扰 InsR 和 IRS 的磷酸化反应, 阻碍胰岛素信号传导, 如在 ROS 刺激下 IKK 可作为 InsR 和 IRS 的丝氨酸/苏氨酸磷酸化激酶, 促使 InsR 和 IRS 发生丝氨酸磷酸化, 正常酪氨酸磷酸化受抑制, 阻碍胰岛素信号传导<sup>[20]</sup>。氧化应激也是炎症反应的促发剂, 导致炎症反应性胰岛素抵抗, 而这与 NF- $\kappa$ B、JNK/SAPK、p38 MAPK、PKC 等信号通路相关<sup>[6]</sup>。

研究表明, 在 STZ 诱导的雄性糖尿病小鼠中, 由姜黄素、橙皮苷、芦丁组成的混合物 200 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 灌胃

治疗 14 d, 可以减轻血糖升高导致的氧化应激损伤, 使脂质过氧化减轻, 增加肝脏 SOD 和 GPX 表达, 从而改善肝脏代谢功能和肝脏葡萄糖利用<sup>[26]</sup>。Nrf2 作为抗氧化的重要调节因子, 在高脂喂养的 C57BL/6J 小鼠中, 50 mg · kg<sup>-1</sup> 姜黄素喂养 15 d 可以减轻小鼠糖耐量异常, 这与其通过激活 Nrf2, 从而减少应激反应的 MDA 和 ROS, 保护高糖和氧化应激造成的损伤有关<sup>[27]</sup>。在体外生化反应实验中, 20 mmol · L<sup>-1</sup> 姜黄素可以清除超氧化物和过氧化物等自由基, 且其清除能力较维生素 D 强, 其抑制脂质过氧化的作用与清除具有活性的自由基相关<sup>[28]</sup>。姜黄素也可通过诱导抗氧化酶及还原性物质的生成和活化, 如 SOD、CAT、还原型谷胱甘肽, 将多种超氧化物、过氧化物、氧化物等自由基分解或还原, 从而起到抗氧化、减轻氧化应激损伤的作用<sup>[29]</sup>。由氧化应激引起的炎症反应损伤胰岛细胞并使之凋亡, 导致胰岛素分泌减少, 姜黄素可以通过增加细胞保护蛋白 Nrf2 和 HO-1 的表达, 从而减轻应激反应, 减少胰岛组织局部和血清炎症因子水平, 抑制内质网/线粒体依耐和非依耐的胰岛细胞凋亡而保护胰岛的分泌功能<sup>[18]</sup>。高血糖状态诱导型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 活性增强, 催化产生 NO, 增加一氧化氮衍生的活性氧, 引起胰岛细胞功能障碍, 而姜黄素能够减少 NO 合成<sup>[30]</sup>, 这也被认为是姜黄素改善由于 NO 激活引起的 IRS-1 丝氨酸磷酸化和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide-3-kinase, PI3K) 下游信号分子 AKT/PKB 阻滞导致的胰岛素抵抗的作用环节<sup>[31]</sup>。

综上所述, 姜黄素作为一种食品化工原料, 具有多种生物学活性, 而且不良反应小, 安全性高, 具有广泛的应用前景。姜黄素抗炎和抗氧化应激作用在抗糖尿病中具有重要作用, 其功效与改善糖代谢、保护胰岛 β 细胞和改善胰岛素抵抗相关。然而, 其机制复杂, 与生物体内的多条细胞信号通路相关, 目前还不能明确地阐述其靶向作用机制, 影响其临床应用。随着对其药理机制的深入研究和剂型的改善, 新型姜黄素类制剂将会具有更好的疗效, 为治疗疾病发挥更大的作用。

#### 参考文献

- [1] 赵鹏, 蔡辉. 姜黄素药理作用研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(4): 380-382.
- [2] CHUENGSAAMARN S, RATTANAMONGKOLGUL S, LUECHAPUDIPORN R, et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(11): 2121-2127.
- [3] OLEFSKY J M, GLASS C K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219-

246.

- [4] DONATH M Y, SHOELSON S E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98-107.
- [5] 王定坤, 陈广, 陆付耳. NLRP3 炎症小体与 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2014, 45(2): 111-114.
- [6] MENG B, LI J, CAO H. Antioxidant and antiinflammatory activities of curcumin on diabetes mellitus and its complications [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(11): 2101-2013.
- [7] 郑佳, 闻颖. 姜黄素与炎症诱导的肥胖、糖尿病关系的研究进展 [J]. *预防医学情报杂志*, 2013, 29(9): 804-807.
- [8] SHEHZAD A, KHANK S, SHEHZAD O, et al. Curcumin therapeutic promises and bioavailability in colorectal cancer [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2010, 46(7): 523-532.
- [9] JIMENEZ-FLORES L M, LOPEZ-BRIONES S, MACIAS-CERVANTES M H, et al. A PPAR $\gamma$ , NF- $\kappa$ B and AMPK-dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of curcumin in the diabetic db/db mice liver [J]. *Molecules*, 2014, 19(6): 8289-8302.
- [10] WANG S L, LI Y, WEN Y, et al. Curcumin, a potential inhibitor of up-regulation of TNF- $\alpha$  and IL-6 induced by palmitate in 3T3-L1 adipocytes through NF- $\kappa$ B and JNK pathway [J]. *Biomed Environ Sci*, 2009, 22(1): 32-39.
- [11] WEISBERG S P, LEIBEL R, TORTORIELLO D V. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(7): 3549-3558.
- [12] WOO H M, KANG J H, KAWADA T, et al. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes [J]. *Life Sci*, 2007, 80(10): 926-931.
- [13] GONG Z, ZHOU J, LI H, et al. Curcumin suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(11): 2132-2142.
- [14] MANDRUP-POULSEN T, BENDTZEN K, NERUP J, et al. Affinity-purified human interleukin 1 is cytotoxic to isolated islets of Langerhans [J]. *Diabetologia*, 1986, 29(1): 63-67.
- [15] TZANAVARI T, GIANNOGONAS P, KARALIS K P. TNF- $\alpha$  and obesity [J]. *Curr Dir Autoimmun*, 2010, 11: 145-156.
- [16] MAHESH T, SRI BALASUBASHINI M M, MENON V P. Photo-irradiated curcumin supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats: effect on lipid

- peroxidation [J]. *Therapie*, 2004, 59(6): 639-644.
- [17] KANITKAR M, GOKHALE K, GALANDE S, et al. Novel role of curcumin in the prevention of cytokine-induced islet death *in vitro* and diabetogenesis *in vivo* [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 155(5): 702-713.
- [18] RASHID K, SIL P C. Curcumin enhances recovery of pancreatic islets from cellular stress induced inflammation and apoptosis in diabetic rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 282(3): 297-310.
- [19] ROUSE M, YOUNES A, EGAN J M. Resveratrol and curcumin enhance pancreatic beta-cell function by inhibiting phosphodiesterase activity [J]. *J Endocrinol*, 2014, 223(2): 107-117.
- [20] 任春久, 张瑶, 崔为正, 等. 氧化应激在 2 型糖尿病发病机制中的作用研究进展 [J]. *生理学报*, 2013, 65(6): 664-673.
- [21] BROWNLEE M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. *Diabetes*, 2005, 54(6): 1615-1625.
- [22] MARITIM A C, SANDERS R A, WATKINS J B, et al. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2003, 17(1): 24-38.
- [23] LIGHTFOOT Y L, CHEN J, MATHEWS C E. Oxidative stress and beta cell dysfunction [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 900: 347-362.
- [24] KANETO H, KAWAMORI D, MATSUOKA T A, et al. Oxidative stress and pancreatic beta-cell dysfunction [J]. *Am J Ther*, 2005, 12(6): 529-533.
- [25] HOUSTIS N, ROSEN E D, LANDER E S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance [J]. *Nature*, 2006, 440(7086): 944-948.
- [26] PARMAR M S, SYED I, GRAY J P, et al. Curcumin, hesperidin, and rutin selectively interfere with apoptosis signaling and attenuate streptozotocin-induced oxidative stress-mediated hyperglycemia [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12(4): 363-374.
- [27] HUI J H, GUO Y W, YUAN G, et al. Curcumin attenuates Nrf2 signaling defect, oxidative stress in muscle and glucose intolerance in high fat diet-fed mice [J]. *World J Diabetes*, 2012, 3(5): 94-104.
- [28] AK T, GULCIN I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin [J]. *Chem Biol Interact*, 2008, 174(1): 27-37.
- [29] RAJESWARI A. Curcumin protects mouse brain from oxidative stress caused by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006, 10(4): 157-161.
- [30] SOTO-URQUIETA M G, LOPEZ-BRIONES S, PEREZ-VAZQUEZ V, et al. Curcumin restores mitochondrial functions and decreases lipid peroxidation in liver and kidneys of diabetic db/db mice [J]. *Biol Res*, 2014, 47(1): 74.
- [31] OZCAN U, CAO Q, YILMAZ E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes [J]. *Science*, 2004, 306(5695): 457-461.

## 2017 年《医药导报》各期药物专栏要目

第 1 期 妇产科和计划生育用药专栏

第 3 期 呼吸系统疾病和结核病用药专栏

第 5 期 麻醉药物专栏

第 7 期 中药与天然药物专栏

第 9 期 消化系统疾病用药专栏

第 11 期 内分泌和代谢性疾病用药专栏

第 2 期 中西医结合用药专栏

第 4 期 心脑血管疾病用药专栏

第 6 期 骨科和风湿免疫疾病用药专栏

第 8 期 抗肿瘤药物专栏

第 10 期 精神科和心理疾病用药专栏

第 12 期 皮肤性病用药专栏

若投专栏稿件,请至少在该期出版前 6 个月将稿件通过《医药导报》网站([www.yydbzz.com](http://www.yydbzz.com) 或 [www.yydb.cn](http://www.yydb.cn))在线投稿系统投到编辑部,以便及时送审和处理稿件。谢谢!