

• 佳文解读 •

《阿托伐他汀能够改善激素耐药型免疫性血小板减少患者的骨髓血管内皮细胞功能》解读*

Comments on "Atorvastatin enhances bone marrow endothelial cell function in corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia patients"

孔圆¹ 黄晓军¹

[编者按] 本文最初作为封面焦点文章发表于2018年Blood杂志上, Blood杂志当期配发专家述评。文章题为: Kong Y, Cao XN, Zhang XH, et al. Atorvastatin enhances bone marrow endothelial cell function in corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia patients[J]. Blood, 2018, 131: 1219-1233. 文章采用前瞻性配对临床队列研究, 首次从骨髓血管内皮细胞角度揭示了激素耐药型免疫性血小板减少的全新发病机制及其临床干预策略, 有望为建立激素耐药型免疫性血小板减少患者的新型防治体系奠定理论基础。经通信作者许可, 再次通过佳文解读的方式来阐述这一发现。

[关键词] 激素耐药型免疫性血小板减少; 骨髓血管内皮细胞; 阿托伐他汀; 活性氧; 乙酰半胱氨酸

Key words corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia; bone marrow endothelial cells; atorvastatin; reactive oxygen species; N-acetyl-L-cysteine

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.001

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] A



专家简介: 黄晓军, 博士生导师, 教授, 北京大学人民医院血液病研究所所长, 国家血液系统疾病临床医学研究中心负责人, 国家基金委创新群体、科技部、教育部创新团队带头人, 国家重点学科、国家临床重点专科负责人。兼任亚太血液联盟常委会主任、第九届中国病理生理学会实验血液学专业委员会主任委员、第四届中国医师协会血液科医师分会会长、中国医疗保健国际交流促进会血液学分会主任委员, 第九届中华医学会血液学分会主任委员、美国血液学会国际常委会委员、国际白血病比较研究组织全球委员会委员。主持“国家重点研发计划”、“863”项目、国自然“杰青”、重点项目等国家级课题。近年来, 以通讯或第一作者发表SCI论文300余篇, 包括 New Engl J Med、Lancet Oncol、J Clin Oncol、Blood 和 Leukemia 等, 入选2014-2018年中国高被引学者榜单(医学)。牵头制定17项指南/共识, 带领团队取得的研究成果已被美国、英国骨髓移植协会、美国国家癌症研究所等40余项国际指南或共识引用。排名第一获国家科技进步二等奖2项、省部级一等奖4项, 荣获何梁何利科学技术与进步奖、吴阶平医药创新奖、转化医学杰出贡献奖和谈家桢生命科学奖。担任《中华血液学杂志》总编辑、British Journal of Haematology 副主编, Journal of Hematology and Oncology 副主编, Chin Med J(Engl) 副主编, Annals of Hematology 高级编委; Blood, BMT 和 Blood Reviews 的 Editorial Board。

1 研究背景

免疫性血小板减少(immune thrombocytopenia, ITP)是以血小板破坏过多和生成不足为特征的自身免疫性出血性疾病^[1]。目前关于ITP发病机制的研究进展主要集中在免疫方面, 认为抗原特异性自身抗体介导的血小板破坏和(或)细胞毒T细胞对血小板的直接溶解是血小板破坏过多的主要原因, 免疫介导的巨核细胞成熟障碍和凋亡异常导致ITP患者血小板生成减少^[2-3]。糖皮质激素

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(No: 81530046、81870139)

¹ 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心、造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室(北京, 100044)
通信作者: 黄晓军, E-mail: xjhm@medmail.com.cn

nia, ITP)是以血小板破坏过多和生成不足为特征的自身免疫性出血性疾病^[1]。目前关于ITP发病机制的研究进展主要集中在免疫方面, 认为抗原特异性自身抗体介导的血小板破坏和(或)细胞毒T细胞对血小板的直接溶解是血小板破坏过多的主要原因, 免疫介导的巨核细胞成熟障碍和凋亡异常导致ITP患者血小板生成减少^[2-3]。糖皮质激素

和静脉输注大剂量丙种球蛋白是 ITP 患者常用的一线治疗^[4-6]。2016 版《成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识》将大剂量地塞米松作为初诊成人 ITP 患者一线治疗的首选,但是仍有 15%~50% 患者出现激素治疗耐药或激素依赖,统称激素耐药型 ITP^[7-8]。激素耐药型 ITP 的发病机制尚不明确、缺乏有效的临床干预策略,是亟待解决的重要临床科学问题。

血小板生成是一个复杂的生物学过程,造血干细胞在骨髓微环境中分化发育为巨核祖细胞和巨核细胞,巨核细胞凋亡生成前体血小板,进而生成成熟的血小板释放到外周血中^[9]。任何原因所致巨核细胞分化成熟障碍均可能会影响血小板的生成。动物研究表明,骨髓微环境主要包括骨内膜微环境、血管微环境、血管周围微环境和免疫微环境^[10]。血管微环境的主要组分为血管内皮细胞及位于骨髓腔的血窦区域。血管内皮细胞作为骨髓微环境的重要组分,在造血干细胞和巨核细胞的分化发育及血小板生成过程中发挥着重要调控作用^[11-12]。但是,激素耐药型 ITP 患者骨髓血管内皮细胞的数量和功能是否存在异常? 异常的骨髓血管内皮细胞能否成为激素耐药型 ITP 患者的潜在治疗靶点? 尚待深入研究。

他汀类药物即羟甲基戊二酰辅酶 A 抑制剂是临床常用的降脂药^[13-14]。他汀类药物不仅可以降低肝脏胆固醇的合成来降血脂,而且能够改善心血管疾病患者外周循环血管内皮细胞的数量和功能。但是,他汀类药物能否通过修复激素耐药型 ITP 患者骨髓血管内皮细胞的数量和功能,来改善巨核细胞的功能和血小板生成呢? 国内外未见相关文献报道。

自 2014 年开始,本课题组从骨髓微环境角度对移植后造血重建不良等重要移植并发症的发病机制及其修复治疗进行了系列临床转化研究^[15-23]。在前期工作基础上,2018 年 3 月本课题组一篇名为《阿托伐他汀能够改善激素耐药型免疫性血小板减少患者的骨髓血管内皮细胞功能》的研究论文作为封面焦点文章在国际著名杂志 Blood 发表。率先报道骨髓血管微环境损伤是激素耐药型 ITP 患者的全新发病机制,并将阿托伐他汀(降脂药)和乙酰半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC, 活性氧清除剂,化痰药)“老药新用”,成功用于修复激素耐药型 ITP 患者骨髓血管内皮细胞损伤,改善巨核细胞功能和血小板生成。Blood 杂志编辑部邀请了加拿大麦克马斯特大学 IshacNazy 教授和美国宾夕法尼亚大学 AdamCuker 教授同期发表了编辑部述评,“黄晓军教授课题组工作提示,免疫性血小板减少不仅仅是一种疾病,而且是一类存在多种发病机制的异质性疾病,该项工作不仅开创了

免疫性血小板减少的新的研究领域,而且为免疫性血小板减少的临床干预提供了潜在的全新治疗策略”。

2 研究概述

2.1 研究路线

在发表于 2018 年 Blood 杂志上的《Atorvastatin enhances bone marrow endothelial cell function in corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia patients》的研究报告中,我们通过前瞻性病例配对研究,比较激素耐药型 ITP 患者、激素敏感型 ITP 患者以及健康供者之间骨髓血管内皮细胞的数量和功能差异。并利用本课题组前期已成功建立的患者原代骨髓血管内皮细胞-造血干细胞体外研究平台,深入探讨阿托伐他汀和 NAC 对激素耐药型 ITP 患者受损骨髓血管内皮细胞的修复作用、及其对巨核细胞和血小板生成的作用。在此基础上,我们通过前瞻性单臂临床试验,评价口服阿托伐他汀和(或)NAC 治疗激素耐药型 ITP 的有效性和安全性。总之,本研究希望从骨髓血管微环境角度,探索激素耐药型 ITP 患者的发病新机制以及潜在有效的治疗新靶点。

2.1.1 激素耐药型 ITP 患者的骨髓血管内皮细胞数量减少,功能异常且磷酸化 p38 上调而磷酸化 Akt 下调 在此前瞻性病例配对研究中,我们通过流式检测发现,激素耐药型 ITP 患者骨髓血管内皮细胞的比例显著低于激素敏感型 ITP 患者。激素耐药型 ITP 患者骨髓血管内皮细胞的胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平和细胞凋亡率均明显高于激素敏感型 ITP 患者。此外,我们对患者的骨髓活检标本进行免疫荧光检测,进一步证实了与激素敏感型 ITP 患者和正常供者相比,激素耐药型 ITP 患者的原位骨髓血管内皮细胞数量明显减少。我们进一步比较了不同组患者之间骨髓血管内皮细胞的功能,例如 DiI-AcLDL/FITC-UEA-1 双染能力和血管生成能力(包括迁移和成管)等的差异。在体外培养第 7 天,激素耐药型 ITP 患者 DiI-AcLDL/FITC-UEA-1 双染阳性的骨髓血管内皮细胞数量显著低于激素敏感型 ITP 患者。此外,与激素敏感型 ITP 患者相比,激素耐药型 ITP 患者骨髓血管内皮细胞的成管和迁移能力均显著降低。鉴于 p38-MAPK 信号通路和 Akt 信号通路是血管内皮细胞的重要调控通路,我们比较了不同组 ITP 患者之间骨髓血管内皮细胞的相关通路蛋白的表达差异。我们通过流式检测发现,激素耐药型 ITP 患者骨髓血管内皮细胞的胞内磷酸化 p38 水平显著上调,而磷酸化 Akt 水平显著下调,而两组患者之间骨髓血管内皮细胞的胞内磷酸化 ERK 水平和磷酸化 JNK 水平没有显著差异,Western blot 进一步验证得到了与流式检

测一致的结果。

2.1.2 阿托伐他汀、NAC 和 p38 抑制剂均能体外修复激素耐药型 ITP 患者受损的骨髓血管内皮细胞 为了进一步探究阿托伐他汀和 NAC 能否在体外修复激素耐药型 ITP 患者受损的骨髓血管内皮细胞,我们首先确定了阿托伐他汀(500 mmol/L)和 NAC(1 mmol/L)是修复激素耐药型 ITP 患者受损骨髓血管内皮细胞的最佳体外浓度。与对照组相比,阿托伐他汀和 NAC 能够显著增加激素耐药型 ITP 患者受损骨髓血管内皮细胞的数量,包括双染细胞数和细胞总数。此外,阿托伐他汀和 NAC 能够改善激素耐药型 ITP 患者骨髓血管内皮细胞的成管能力、迁移能力和增殖能力。阿托伐他汀和 NAC 还能降低骨髓血管内皮细胞的 ROS 水平和细胞凋亡率。上述结果提示,阿托伐他汀、NAC 和 p38 抑制剂均能体外修复激素耐药型 ITP 患者受损的骨髓血管内皮细胞。为了进一步明确能否通过调节 p38 信号通路来修复激素耐药型 ITP 患者的骨髓血管内皮细胞,我们给予 p38 抑制剂(SB203580 和 BIRB796)进行体外干预发现,p38 抑制剂(SB203580 和 BIRB796)增加了激素耐药型 ITP 患者的骨髓血管内皮细胞比例、双染细胞数、增殖能力和迁移能力。p38 抑制降低了激素耐药型 ITP 患者的骨髓血管内皮细胞的 ROS 水平和细胞凋亡率。此外,我们通过流式检测发现,阿托伐他汀、NAC、p38 抑制剂、阿托伐他汀联用 NAC 均能显著降低激素耐药型 ITP 患者骨髓血管内皮细胞的胞内磷酸化 p38 水平,而磷酸化 Akt 显著增加,上述流式检测结果与 Western blot 结果是一致的。

2.1.3 阿托伐他汀和 NAC 能够体外修复激素耐药型 ITP 患者骨髓血管内皮细胞对造血干细胞的支持作用,促进其向巨核细胞分化及血小板生成 为了明确激素耐药型 ITP 患者是否存在造血干细胞损伤,我们利用流式细胞仪检测激素耐药型 ITP 患者骨髓 CD34⁺ 细胞比例、胞内 ROS 水平、细胞凋亡率及集落形成能力。我们发现,激素耐药型 ITP 患者的骨髓 CD34⁺ 细胞内 ROS 水平明显高于激素敏感型 ITP 患者,而 CD34⁺ 细胞比例和凋亡率在两组患者之间无显著差异。与激素敏感型 ITP 患者相比,激素耐药型 ITP 患者的骨髓 CD34⁺ 细胞的 CFU-GEMM 集落数明显减少,而 CFU-E、BFU-E 和 CFU-GM 集落数无显著差异。我们利用骨髓血管内皮细胞与造血干细胞/巨核细胞体外共培养体系,探讨阿托伐他汀、NAC、p38 抑制剂或阿托伐他汀联合 NAC 能否体外修复激素耐药型 ITP 患者骨髓血管内皮细胞对造血干细胞的支持作用,促进其向巨核细胞分化及生成血小板。我们发现,上述药物不仅能够提高与来自激素

耐药型 ITP 患者受损骨髓血管内皮细胞共培养后巨核细胞的比例、凋亡、倍体和血小板释放,还能显著提高巨核细胞集落形成能力。我们的结果表明,阿托伐他汀、NAC 或 p38 抑制剂可以通过改善激素耐药型 ITP 患者受损骨髓血管内皮细胞,促进其支持造血干细胞最终分化成巨核细胞和生成血小板。值得注意的是,阿托伐他汀和 NAC 对激素耐药型 ITP 患者受损骨髓血管内皮细胞的修复能力明显强于 p38 抑制剂。

2.1.4 激素耐药型 ITP 患者口服阿托伐他汀和 NAC 的临床疗效 在体外实验有效的基础上,我们通过前瞻性单臂临床试验对激素耐药型 ITP 患者口服阿托伐他汀和 NAC 治疗的有效性和安全性进行了初步评价。主要研究终点是完全有效率(CR),有效率(R)和总有效率(OR)。次要研究终点是起效时间和不良事件。阿托伐他汀和 NAC 治疗激素耐药型 ITP 患者的完全有效率、有效率和总有效率分别为 23.1%(3/13)、46.2%(6/13)和 69.2%(9/13)。平均起效时间为 25 d(7~51 d),全部入组患者均未观察到药物相关不良事件。分别在治疗前和口服阿托伐他汀和 NAC 治疗 1 个月,对入组的激素耐药型 ITP 患者(N=13)进行临床情况及骨髓微环境评估。我们发现,治疗有效组(R+CR;N=9)和无效组(N=4)激素耐药型 ITP 患者在年龄、性别、伴随用药、外周血白细胞计数和血红蛋白浓度之间没有显著性差异。治疗有效组患者治疗后血小板计数显著增高($61 \times 10^9/L$ vs $21 \times 10^9/L$; $P=0.004$),骨髓血管内皮细胞的数量和功能及造血干细胞的数量得到了部分改善。与之相反,无效组患者治疗后血小板计数、骨髓血管内皮细胞的数量和功能及造血干细胞的数量没有明显改善。

2.2 研究意义

本研究首次揭示激素耐药型 ITP 患者存在骨髓血管内皮细胞损伤,表现为骨髓血管内皮细胞数量减少、凋亡增多,吞噬、迁移和成管能力下降,且伴随细胞内 ROS 水平明显升高。阿托伐他汀和 NAC 能够通过下调 p38-MAPK 和上调 Akt 信号通路修复激素耐药型 ITP 患者的受损骨髓血管内皮细胞,促进其对巨核细胞和血小板生成的支持作用。虽然有待进一步验证,本研究初步表明,骨髓血管内皮细胞损伤参与了激素耐药型 ITP 的发病,有效修复骨髓微环境可能成为激素耐药型 ITP 患者潜在的治疗新策略。

移植后造血重建不良是随着异基因造血干细胞移植广泛应用出现的新的的重要移植合并症,尚无有效防治手段,是亟待解决的重要临床科学问题。供者造血干细胞在受者体内归巢植入、与骨髓微环境相互作用并重建受者的造血系统与免疫系统是

移植成功的前提。动物研究表明,骨髓微环境主要包括骨内膜微环境、血管微环境、血管周围微环境及免疫微环境^[10]。但是,上述骨髓微环境组分在移植后造血重建不良患者体内有何改变,其损伤机制,以及如何通过修复骨髓微环境损伤来改善造血重建是国际空白。近年来,本课题组围绕移植后造血重建不良的发病机制及其防治策略开展了系列创新性转化研究,揭示骨髓微环境异常所致造血干细胞损伤是导致移植后造血重建不良的新机制,制定修复骨髓微环境改善造血的治疗新策略,成功转化应用于造血重建不良患者的临床预防和治疗^[15-23]。为探讨激素耐药型 ITP 患者的发病机制以及制定临床防治新策略奠定了实验室基础。

骨髓血管内皮细胞作为骨髓血管微环境的重要组成部分,对造血干细胞和巨核细胞发挥着重要调控作用。ROS 是正常有氧代谢过程中的一种副产物,包括氧离子、过氧化物和含氧自由基等。低浓度 ROS 参与细胞信号传导,维持机体稳态,而高浓度 ROS 会导致细胞损伤。本课题组的前期研究表明,骨髓血管内皮细胞数量和功能异常所致造血干细胞和巨核细胞损伤参与了移植后造血重建不良的发生,而 ROS 增多在移植后造血重建不良患者骨髓血管内皮细胞的损伤与修复中发挥着重要作用。与我们在移植后造血重建不良中的研究结果相一致,在本研究中我们首次发现,骨髓血管内皮细胞数量与功能损伤(包括 ROS 增高等)参与了激素耐药型 ITP 的发生。他汀和 NAC 可通过修复激素耐药型 ITP 患者受损血管内皮细胞的数量和功能,部分修复巨核细胞功能损伤。单中心小样本临床研究初步证实了激素耐药型 ITP 患者口服他汀和 NAC 治疗的安全性和有效性,尚待大样本前瞻性随机对照临床试验进一步验证。

总之,本课题组首次从骨髓血管微环境角度揭示了激素耐药型 ITP 的全新发病机制及其临床治疗新策略,将为建立激素耐药型 ITP 患者的新型防治体系奠定理论基础。但激素耐药型 ITP 的发病机制是复杂的,骨髓血管内皮细胞损伤的分子调控机制仍不清楚,我们也将后续工作中进一步研究。

参考文献

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children; report from an international working group[J]. *Blood*, 2009, 113: 2386-2393.
- [2] Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome; pathogenic and clinical diversity[J]. *Blood*, 2009, 113: 6511-6521.
- [3] Zhu X, Zhang J, Wang Q, et al. Diminished expression of beta2-GPI is associated with a reduced ability to mitigate complement activation in anti-GPIIb/IIIa-mediated immune thrombocytopenia[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97: 641-654.
- [4] Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2016, 128: 1547-1554.
- [5] Feng FE, Feng R, Wang M, et al. Oral all-trans retinoic acid plus danazol versus danazol as second-line treatment in adults with primary immune thrombocytopenia: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4: e487-e496.
- [6] Wang L, Xu L, Hao H, et al. First line treatment of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a real-world study[J]. *Platelets*, 2019 Feb 11; 1-7. doi: 10. 1080/09537104. 2019. 1572875. [Epub ahead of print].
- [7] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2): 89-93.
- [8] Zhou H, Qin P, Liu Q, et al. A prospective, multicenter study of low dose decitabine in adult patients with refractory immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2019 Oct 7. doi: 10. 1002/ajh. 25646. [Epub ahead of print].
- [9] De Botton S, Sabri S, Daugas E, et al. Platelet formation is the consequence of caspase activation within megakaryocytes[J]. *Blood*, 2002, 100: 1310-1317.
- [10] Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2014, 505: 327-334.
- [11] Rafii S, Shapiro F, Pettengell R, et al. Human bone marrow microvascular endothelial cells support long-term proliferation and differentiation of myeloid and megakaryocytic progenitors [J]. *Blood*, 1995, 86: 3353-3363.
- [12] Psaila B, Lyden D, Roberts I. Megakaryocytes, malignancy and bone marrow vascular niches[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10: 177-188.
- [13] Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol[J]. *Lancet*, 1996, 348: 1079-1082.
- [14] Oikonomou E, Siasos G, Zaromitidou M, et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238: 159-164.
- [15] Kong Y. Poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-an old complication with new insights^{*} [J]. *Semin Hematol*, 2019, 56: 215-220.
- [16] Kong Y, Chang YJ, Wang YZ, et al. Association of an impaired bone marrow microenvironment with secondary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19: 1465-1473.

- [17] Kong Y, Shi MM, Zhang YY, et al. N-acetyl-L-cysteine improves bone marrow endothelial progenitor cells in prolonged isolated thrombocytopenia patients post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Am J Hematol, 2018, 93: 931-942.
- [18] Kong Y, Song Y, Hu Y, et al. Increased reactive oxygen species and exhaustion of quiescent CD34-positive bone marrow cells may contribute to poor graft function after allotransplants [J]. Oncotarget, 2016, 7: 30892-30906.
- [19] Kong Y, Song Y, Tang FF, et al. N-acetyl-L-cysteine improves mesenchymal stem cell function in prolonged isolated thrombocytopenia post-allotransplant [J]. Br J Haematol, 2018, 180: 863-878.
- [20] Kong Y, Wang Y, Zhang YY, et al. Prophylactic oral NAC reduced poor hematopoietic reconstitution by improving endothelial cells after haploidentical transplantation[J]. Blood Adv, 2019, 3: 1303-1317.
- [21] Kong Y, Wang YT, Hu Y, et al. The bone marrow microenvironment is similarly impaired in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients with early and late poor graft function[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51: 249-255.
- [22] Shi MM, Kong Y, Song Y, et al. Atorvastatin enhances endothelial cell function in posttransplant poor graft function[J]. Blood, 2016, 128: 2988-2999.
- [23] Zhao HY, Lyu ZS, Duan CW, et al. An unbalanced monocyte macrophage polarization in the bone marrow microenvironment of patients with poor graft function after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2018, 182: 679-692.

(收稿日期:2019-11-14)

科技论文中插图的规范化

科技期刊中插图可大致分为两大类,即线条图和照片图,照片图又有黑白照片图和彩色照片图之分。

1 插图的位置

与表格一样,插图的编排应随文列出,出现在与图相呼应的词语,如:“见图×”或“(见图×)”或“如图×所示”后的自然段落之下,即要先见文字后见插图。

2 插图的精选

图的内容不可与文字、表格重复。在通读全文,掌握文章主题的基础上,帮助作者精选插图,删除一切可不要的插图。

3 图序与图题

按照国家标准,插图必须有图序和图题,缺一不可。图序即插图的序号。图序应按插图在文中出现的先后用从“1”开始的阿拉伯数字连续编号,如“图 1”、“图 2”等。如果一篇论文中只有 1 幅插图,则图序编为“图 1”。

图题指插图的名称。图题应准确得体,能准确反映主题的特定内容,具有专指性,让读者一目了然,快速了解插图信息。

图应具有“自明性”,即只看图、图题和图例,不阅读正文,就可理解图意。

图题连同图序居中排小 5 号黑体(图序与图题之间空一字距)置于图下。