

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.24.009

文章编号: 1005-8982 (2018) 24-0048-05

## 右美托咪定对胃癌手术患者认知功能及血清 IL-6 和 PI3K/AKT 表达的影响\*

王根生, 卢锡华, 杨青存, 崔亚萍, 李长生

(郑州大学附属肿瘤医院 麻醉科, 河南 郑州 450008)

**摘要: 目的** 探讨右美托咪定对胃癌手术患者认知功能保护作用及对患者血清 IL-6 及 PI3K/AKT 表达的影响。**方法** 选取该院收治的 80 例胃癌手术患者作为研究对象, 按入院先后顺序分为右美组和对照组, 每组各 40 例。对照组患者采用静吸复合麻醉方法, 在该基础上右美组患者加用右美托咪定。比较两组患者术后认知功能、血清 IL-6 及 PI3K、AKT 表达水平。**结果** 右美组患者术后 1 d MMSE 评分高于对照组患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 术后 24 h 及术后 3 d, 对照组患者血清 IL-6 及 PI3K、AKT 水平高于右美组患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 患者 MMSE 评分与血清 IL-6、PI3K、AKT 表达水平呈负相关 ( $P < 0.05$ )。**结论** 右美托咪定可有效保护胃癌患者术后认知功能, 其机制可能与 IL-6 介导的 PI3K/AKT 信号通路有关。

**关键词:** 右美托咪定; 白介素 6; 磷脂酰肌醇-3-羟激酶; 蛋白激酶 B

**中图分类号:** R614.27

**文献标识码:** A

## Effects of Dexmedetomidine on cognitive function in patients with gastric cancer\*

Gen-sheng Wang, Xi-hua Lu, Qing-cun Yang, Ya-ping-Cui, Chang-sheng Li  
(Department of Anesthesia, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University,  
Zhengzhou, Henan 450008, China)

**Abstract: Objective** To investigate the protective effect of Dexmedetomidine on cognitive function in patients with gastric cancer. **Methods** Totally 80 cases of gastric cancer were involved and divided randomly into control group and observation group ( $n = 40$ ). All patients were treated with intravenous anesthesia combined with inhalation anesthesia, and patients in the observation group received additional Dexmedetomidine. Levels of cognitive function, serum IL-6, PI3K and AKT were determined. **Results** Score of MMSE in observation group was higher significantly compared with control group on the 1st day after operation ( $P < 0.05$ ). Levels of IL-6, PI3K and AKT in the control group were enhanced dramatically when compared with that in observation group at the 24th h and the 3rd day after operation ( $P < 0.05$ ). MMSE score was negatively correlated with the levels of IL-6, PI3K and AKT ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Dexmedetomidine effectively protects the postoperative cognitive function of patients with gastric cancer through modulating IL-6-mediated PI3K/AKT signaling pathway.

**Keywords:** dexmedetomidine; Interleukin 6; PI3K; AKT

胃癌的发病率位于所有恶性肿瘤的第 4 位, 死亡率列于第 2 位。我国每年因胃癌而死亡的人数占

所有由恶性肿瘤引起死亡总人数的近 25%<sup>[1]</sup>。胃癌手术可有效改善患者生活质量, 延长患者生命。但有研

收稿日期: 2017-12-06

\* 基金课题: 国家自然科学基金 (No: U1504807)

究表明, 手术创伤、麻醉药物等均会对患者免疫功能和认知功能产生影响, 特别是行胃癌手术的患者多数为老年患者, 麻醉手术对患者免疫功能和认知功能的影响更为显著<sup>[2]</sup>。已有研究证实, 右美托咪定对保护患者术后认知功能具有积极的作用<sup>[3]</sup>。但其减轻患者术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 的机制研究仍是目前的研究热点。本研究通过前瞻性分析右美托咪定对胃癌手术患者 POCD 及血清中 IL-6 及磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)/ 丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (serine threonine-protein kinase, AKT) 表达的影响, 以期能够为右美托咪定减轻患者术后 POCD 的机制研究提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究属于前瞻性研究, 选取 2015 年 3 月-2017 年 8 月经我院外科确诊并行胃癌切除术的患者 80 例, 根据入院先后顺序, 采用随机分层抽样方法, 将患者分为对照组和右美组, 每组各 40 例。其中, 对照组: 男性 16 例, 女性 24 例; 平均 (76.68 ± 7.92) 岁; TNM 分期 I 期 18 例, II 期 22 例; 美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) ASA 分级 I 级 24 例, II 级 16 例。右美组: 男性 14 例, 女性 26 例; 平均 (78.31 ± 8.26) 岁; TNM 分期 I 期 16 例, II 期 24 例; ASA 分级 I 级 27 例, II 级 13 例。两组患者在性别构成、年龄、TNM 分期、ASA 分级等基线资料对比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 入选标准

①确诊为胃癌且同意进行手术切除; ②同意进行全身静脉吸入复合麻醉; ③患者知情同意参加本研究; ④除外心力衰竭、先天性心脏病及其他严重系统性疾病; ⑤除外对治疗药物过敏; ⑥除外术前精神异常等。

### 1.3 处理方法

两组患者术前禁食 12 h, 禁水 4 h, 均未给予术前用药。麻醉诱导方法为: 咪达唑仑 (力月西, 江苏恩华药业股份有限公司, 生产批号 20170502) 0.03 mg/kg, 静脉推注; 异丙酚 (北京费森尤斯卡比医药有限公司, 生产批号 16LF8047) 0.5 ~ 1.5 mg/kg, 静脉推注; 阿曲库铵 (注射用苯磺酸阿曲库铵, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 生产批号 17062822) 0.2 mg/kg, 静脉推注; 芬太尼 (注射用枸橼酸芬太尼注射液, 宜昌人福药业

有限责任公司, 生产批号 1170316) 2 ~ 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 静脉推注。术中常规监测心率 (heart rate, HR)、心电图 (electrocardiogram, ECG)、无创血压 (Non-invasive measurement of blood pressure, NIBP)、有创血压 (invasive measurement of blood pressure, IBP)、血氧饱和度 (oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>)、呼吸末二氧化碳 (end-tidal carbon dioxide, ETCO) 及脑电双频指数 (bispectral index, BIS) 等指标, 并根据患者术中情况给予血管活性药: 血压低于术前基准线 20% 以下, 静脉单次推注多巴胺 (盐酸多巴胺注射液, 武汉久安药业有限公司, 国药准字 H42020915) 2 mg; 心率低于 60 次/min 时, 静脉单次推注阿托品 (硫酸阿托品注射液, 浙江瑞新药业股份有限公司, 国药准字 H33020465) 0.5 mg。

**1.3.1 对照组患者麻醉维持法** 持续静脉泵注异丙酚 20 ~ 40  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ , 瑞芬太尼 (宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字 H42022076) 0.1 ~ 0.4  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ; 吸入七氟醚 1% ~ 2%; 术中根据需要追加阿曲库铵 0.1 mg/kg。

**1.3.2 右美组患者麻醉维持法** 在此基础上, 持续静脉泵注右美托咪定 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20090248) 0.2 ~ 0.5  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。右美托咪定平均用量为 (1.96 ± 0.37)  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 简易精神状态检查表评分** 简易精神状态检查表 (minimum mental state examination, MMSE) 是检测认知功能障碍的主要量表工具之一, 目前已广泛应用于 POCD 检测研究中, 具有较好的信效度。量表最高分 30 分, MMSE 受教育程度影响较大, 当受试者如未受教育 (文盲) 且评分 <17 分, 受试者如为小学文化程度 (受教育 ≤ 6 年) 且评分 <20 分, 受试者如为中学及以上文化程度 (受教育 >6 年) 且评分 <24 分时, 可判定受试者为 POCD, 分数越低表示 POCD 越严重。本研究分别于术前 1 d 和术后 1 d 对患者进行 MMSE 问卷评分。

**1.4.2 患者血清白介素 6 (interleukin6, IL-6)、PI3K 及 AKT 表达水平** 分别于麻醉诱导前 (T<sub>0</sub>)、手术结束时 (T<sub>1</sub>)、术后 24 h (T<sub>2</sub>)、术后 3 d (T<sub>3</sub>) 采取患者静脉血 3 ml, 静置待血清分离后放置于离心机 (3 000 r/min) 离心 10 min, 取出上清液, 置于 -70℃ 冰箱备用。采用 IL-6、人 AKT、人 PI3K ELISA 试剂盒 (上海广锐生物科技有限公司) 检测血清中 IL-6、AKT、PI3K 表达水平, 具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

## 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较做  $t$  检验或重复测量设计的方差分析, 计数资料比较做  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者 MMSE 评分比较

两组患者术前 MMSE 评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 术后 1 d 重测 MMSE 评分, 两组患者均较术前有所降低, 但对照组患者评分更低于右美组患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者 MMSE 评分比较 ( $n = 40, \bar{x} \pm s$ )

组别	术前 1 d	术后 1 d
右美组	28.49 $\pm$ 5.37	27.16 $\pm$ 5.70
对照组	28.87 $\pm$ 5.76	24.37 $\pm$ 5.58
$t$ 值	0.305	2.212
$P$ 值	0.761	0.030

### 2.2 两组患者各时间点血清 IL-6 水平比较

两组患者术前血清 IL-6 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。右美组与对照组在  $T_0$ 、 $T_1$ 、 $T_2$  及  $T_3$  时间点 IL-6 水平比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点间的 IL-6 水平有差异 ( $F = 7.841, P = 0.000$ )。②右美组与对照组患者 IL-6

水平有差异 ( $F = 37.865, P = 0.000$ ), 右美组与对照组相比 IL-6 水平较低, 相对炎症反应更轻。③右美组与对照组患者 IL-6 水平变化趋势有差异 ( $F = 15.215, P = 0.000$ )。见表 2。

表 2 两组患者各时间点血清 IL-6 水平比较 ( $n = 40, \text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
右美组	77.35 $\pm$ 11.41	81.38 $\pm$ 11.82	84.71 $\pm$ 10.27	80.67 $\pm$ 13.57
对照组	74.92 $\pm$ 10.66	84.76 $\pm$ 11.35	109.43 $\pm$ 13.65	91.28 $\pm$ 12.58

### 2.3 两组患者各时间点血清 PI3K、AKT 表达水平比较

右美组与对照组在  $T_0$ 、 $T_1$ 、 $T_2$  及  $T_3$  时间点 PI3K 和 AKT 水平比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点间的 PI3K 和 AKT 水平有差异 ( $F = 31.865$  和  $19.238$ , 均  $P = 0.000$ )。②右美组与对照组患者 PI3K 和 AKT 水平有差异 ( $F = 65.432$  和  $27.853$ , 均  $P = 0.000$ ), 右美组与对照组相比 PI3K 和 AKT 水平较低。③右美组与对照组患者 PI3K 和 AKT 水平变化趋势有差异 ( $F = 10.918, P = 0.000$ )。见表 3。

### 2.4 MMSE 评分与血清 IL-6、PI3K、AKT 表达水平的相关性

经过单因素相关分析, 患者 MMSE 评分与血清 IL-6、PI3K、AKT 表达水平呈负相关 ( $P < 0.05$ ), 相关系数分别为 ( $r = -0.387$ 、 $-0.277$  及  $-0.232, P = 0.000, 0.013$  及  $0.038$ )。

表 3 两组患者各时间点血清 PI3K、AKT 表达水平比较 ( $n = 40, \text{pg/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	PI3K				AKT			
	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
右美组	3.22 $\pm$ 1.03	3.86 $\pm$ 1.14	4.65 $\pm$ 1.58	4.14 $\pm$ 1.43	4.73 $\pm$ 2.57	5.20 $\pm$ 2.36	7.02 $\pm$ 3.87	6.69 $\pm$ 3.13
对照组	3.47 $\pm$ 1.14	4.22 $\pm$ 1.33	9.72 $\pm$ 3.26	8.67 $\pm$ 2.95	4.97 $\pm$ 2.88	5.46 $\pm$ 2.75	10.32 $\pm$ 3.34	8.56 $\pm$ 4.02

## 3 讨论

目前关于 POCD 的发病机制尚未明确, 手术创伤、麻醉药物、缺血血氧等均是手术麻醉患者出现 POCD 的危险因素<sup>[4]</sup>。关于 POCD 的发病机制经典理论之一即是神经炎症机制理论<sup>[5]</sup>。除此之外, 还有基因理论、神经递质改变理论等。在众多神经炎症因子中, IL-6 是最具代表性的<sup>[6]</sup>。IL-6 在机体免疫防御和炎症反应

中起着重要的作用, 尽管不具有直接刺激相应细胞分泌其他细胞因子的功能, 但可通过加强其他细胞因子而发挥其作用, 进而对炎症的发生发展起到促进的效果。PI3K/AKT 信号通路在细胞凋亡中起着重要的作用。也有研究证实, PI3K/AKT 信号通路在手术创伤、麻醉药物、缺血缺氧引起神经元损伤、血管性痴呆及 POCD 机制研究中处于重要的地位<sup>[7]</sup>。此外, 右美托咪定作为临床麻醉常用药物, 其对减少患者 POCD 发

生率也有着积极的作用<sup>[8]</sup>。但关于该药减少 POCD 发生率的具体作用机制尚未阐明。

本研究发现, 应用右美托咪定的右美组患者, 术后 1 d MMSE 评分较对照组患者为高, 说明术中应用右美托咪定对于提高患者术后短期 MMSE 评分, 减少 POCD 的发生, 具有一定的作用。该结果与 GE 等<sup>[8]</sup>研究结论相一致。这也提示, 在临床工作中, 如果患者情况允许, 应适当加用右美托咪定, 以减少患者发生 POCD 的概率。

本研究在观察患者血清 IL-6、PI3K、AKT 表达水平发现, 两组患者术前血清 IL-6、PI3K、AKT 水平无差异, 但仍较 MENG<sup>[9]</sup>研究中的正常人群水平高, 这可能是由于胃癌患者自身的肿瘤会直接、间接刺激分泌上述指标增高有关。李苏明<sup>[10]</sup>认为, 胃癌患者血清 IL-6 等炎症因子水平增高与多种因素有关, 胃癌细胞分泌的大量 IL- $\alpha$  可刺激成纤维细胞和上皮细胞分泌 IL-8。同时, 恶性肿瘤自身也会直接分泌 IL-6, 过多的 IL-6 协同其他细胞因子可通过众多调解途径促使患者血清中 PI3K、AKT 水平增高。而在手术后, 右美组患者血清 IL-6、PI3K、AKT 水平较术前有所升高, 但幅度小于对照组患者, 特别是术后 24 h 和术后 3d, 两组患者比较有差异。本结果提示, 右美托咪定可以有效减少患者血清中 IL-6、PI3K、AKT 的水平, 这与 SHEN M<sup>[11]</sup>在动物实验中的结果较为类似。

本研究通过对 MMSE 评分与血清 IL-6、PI3K、AKT 表达水平进行相关分析, 结果显示, 患者 MMSE 评分与血清 IL-6、PI3K、AKT 表达水平呈负相关, 这一结果提示, 患者血清 IL-6、PI3K、AKT 表达水平越高, 则 MMSE 评分越低。PESCE<sup>[12]</sup>在一项关于 2 型糖尿病认知功能障碍的研究中指出, IL-6 可由多种因素影响, 上调淀粉样前体蛋白 (APP)、PI3K、晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 等靶基因, 促使  $\beta$  淀粉样蛋白的生成。而  $\beta$  淀粉样蛋白则可以与神经元表面 RAGE 相结合, 损害神经突触, 产生神经毒性作用, 同时也会使神经胶质细胞产生过多的增殖和迁移, 使神经炎症反应进一步放大, 造成认知功能受损。此外, 表达上调的 PI3K 也可以通过直接作用或间接上调 AKT 表达, 促进细胞内钙释放, 引起神经兴奋性毒性, 促使神经细胞凋亡, 引起认知功能受损。本研究结果印证了这一点, 随着血清中 IL-6、PI3K、AKT 水平的升高, 患者术后 MMSE 评分随之下降。

综合以上结果, 胃癌患者血清中 IL-6、PI3K、

AKT 水平与患者 MMSE 评分呈负相关, 而右美托咪定可有效降低缓和血清中 IL-6、PI3K、AKT 水平, 同时提高患者术后 MMSE 评分。由此推测, 右美托咪定在减少胃癌患者术后 POCD 发生的作用机制中, 与 IL-6 通过改变 PI3K、AKT 表达有密切的关系。但由于机体中存在众多的细胞因子和炎性介质均会对 PI3K、AKT 产生影响, 而 PI3K、AKT 的改变也会产生例如细胞增殖、迁移、凋亡等作用。本研究尚不能对右美托咪定是否确实是通过 IL-6 介导 PI3K/AKT 信号通路起到减少 POCD 发生, 或是只通过该通路起作用下确切的结论, 这还需要大量的对照研究及干预研究。

综上所述, 右美托咪定可有效保护胃癌患者术后认知功能, 其机制可能与 IL-6 介导的 PI3K/AKT 信号通路有关。

#### 参 考 文 献:

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] HEUTHORST L, NELEN S D, VERHOEVEN R H A, et al. 119. No survival benefit after centralisation of gastric cancer surgery in the eastern part of the Netherlands[J]. European Journal of Surgical Oncology, 2016, 42(9): S116.
- [3] DEINER S, LUO X, LIN H M, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial[J]. JAMA Surgery, 2017: e171505-e171505.
- [4] EVERED L, SILBERT B, SCOTT D A, et al. Cerebrospinal fluid biomarker for Alzheimer disease predicts postoperative cognitive dysfunction[J]. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2016, 124(2): 353-361.
- [5] HUANG S, WEI G, HUA F. Fragmented sleep enhances postoperative neuroinflammation but not cognitive dysfunction: really[J]. Anesthesia & Analgesia, 2017, 125(2): 695-697.
- [6] GUO H Y. Significance of interleukin and matrix metalloproteinase in patients with cognitive dysfunction after single valve replacement[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(13): 3129-3133.
- [7] SUN Y B, SUN S H, LIU D W, et al. The influence of different anesthesia techniques on cognitive dysfunction in elderly patients[J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2016, 9(8): 16373-16378.
- [8] GE Y L, LI X, GAO J U, et al. Beneficial effects of intravenous dexmedetomidine on cognitive function and cerebral injury following a carotid endarterectomy[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2016, 11(3): 1128-1134.
- [9] MENG J, ZHANG X T, LIU X L, et al. WSTF promotes proliferation and invasion of lung cancer cells by inducing EMT

- via PI3K/Akt and IL-6/STAT3 signaling pathways[J]. Cellular Signalling, 2016, 28(11): 1673-1682.
- [10] 李苏明, 邱培才, 章晓路, 等. 腹腔镜胃癌 D2 根治术患者血清 IL-6, IL-8 水平变化分析 [J]. 中华普外科手术学杂志 (电子版), 2017, 11(3): 255-257.
- [11] SHEN M, WANG S, WEN X, et al. Dexmedetomidine exerts neuroprotective effect via the activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in rats with traumatic brain injury[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017(95): 885-893.
- [12] PESCE M, TATANGELO R, LA FRATTA I, et al. Memory training program decreases the circulating level of cortisol and pro-inflammatory cytokines in healthy older adults[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2017(10): 233.
- (王荣兵 编辑)

## 《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 期刊号 ISSN1005-8982/CN43-1225/R, 旬刊, 系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊 (RCCSE) (A-) 及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ) 等国内外多个检索系统收录, 公开发行人。本刊是中华人民共和国教育部主管的国家级综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办, 湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。学术报告类论文字数控制在 3000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要 (具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站 (www.zgxdyx.com) 查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

### 投稿细则

1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。	6. 所有栏目需附关键词 3 ~ 5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目需中英文关键词齐全。
2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语 (此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。	7. 照片、图片 (黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm × 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数, 图背面标明作者姓名、文章编号、图序及照片方向 (上、下)。
3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。	8. 所有栏目参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者. 文题. 刊名, 年, 卷 (期): 起止页码.; 引用书籍的格式为: 著者. 书名. 版次. 出版社: 出版社, 年份: 起止页码.; 每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名者, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制 [J]. 中国医学工程, 1998, 8(11): 3-5. 英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(9): 323-329.
4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全 (每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。	9. 综述第一作者须有副高以上职称证明 (参考文献 35 条以上)。
5. 栏目对中英文摘要的要求: 论著、临床论著、新进展研究需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200 ~ 500 个字。综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。	10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。