

文章编号: 1005-8982(2016)01-0011-07

论著

白藜芦醇对大鼠脑出血后血肿周围组织细胞凋亡的影响研究*

王洪磊¹, 张振兴², 刘珩³, 冯旭², 周青青¹, 李洋¹

(1. 辽宁医学院附属第一医院, 辽宁 锦州 121001; 2. 辽宁医学院附属第一医院 神经外科, 辽宁 锦州 121001; 3. 沈阳市第四人民医院 病理科, 辽宁 沈阳 110031)

摘要:目的 探讨白藜芦醇对大鼠脑出血后血肿周围组织细胞凋亡的影响及其作用机制。**方法** 采用二次注血法制作脑出血模型。将大鼠随机分为治疗组、对照组和假手术组, 每组分 3、6、12、24、48、72 和 168 h 共 7 个时间, 每个时间 6 只大鼠。利用蛋白印迹法和免疫组织化学法对 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL、Caspase-3 蛋白做定量和定性分析。利用原位末端标记法检测细胞凋亡指数的变化。**结果** 治疗组在各个时间细胞凋亡指数低于对照组 ($P < 0.05$), 假手术组中细胞凋亡指数低于对照组与治疗组 ($P < 0.05$)。治疗组在各个时间的 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL 蛋白的表达高于对照组 ($P < 0.05$), Caspase-3 蛋白的表达低于对照组 ($P < 0.05$), 假手术组中 4 种蛋白表达低于对照组与治疗组 ($P < 0.05$)。**结论** 白藜芦醇可以促进 JAK2、STAT3 的磷酸化, 增加 Bcl-XL 表达, 降低 Caspase-3 表达, 有抗细胞凋亡的作用。

关键词: 脑出血; P-JAK2; P-STAT3; Bcl-XL; Caspase-3; 白藜芦醇

中图分类号: R743.34

文献标识码: A

Effect of resveratrol on apoptosis of cells around hematoma after intracerebral hemorrhage in rats*

Hong-lei Wang¹, Zhen-xing Zhang², Heng Liu³, Xu Feng², Qing-qing Zhou¹, Yang Li¹
(1. The First Affiliated Hospital, Liaoning Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital, Liaoning Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 3. Department of Pathology, the Fourth People's Hospital of Shenyang City, Shenyang, Liaoning 110031, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of resveratrol on apoptosis of tissue around hematoma and its mechanism in rats with intracerebral hemorrhage. **Methods** The cerebral hemorrhage model was made by the two-step injection of blood. The rats were randomly divided into three groups including treatment group, control group and sham-operation group. Each group was subdivided into 3-, 6-, 12-, 24-, 48-, 72- and 168-h groups with 6 rats in each group. The levels of p-JAK2, Bcl-xl, p-Stat3 and caspase-3 proteins were quantitatively and qualitatively analyzed by Western blot and immunohistochemistry. TUNEL method was used to detect the change of apoptosis index. **Results** The apoptosis index of the treatment group was lower than that of the control group at each time point ($P < 0.05$). The apoptosis index in the sham-operation group was lower than that of the control group and the treatment group ($P < 0.05$). The expressions of p-JAK2, p-Stat3 and Bcl-xl proteins were higher in the treatment group than in the control group at each time point ($P < 0.05$) whereas the expression of caspase-3 protein was lower than that of the control group ($P < 0.05$). The expressions of the four proteins in the sham-operation group were lower than those in the control group and

收稿日期: 2015-04-20

* 基金项目: 辽宁省高等学校杰出青年学者成长计划基金 (No: LQJ2013088)

[通信作者] 张振兴, E-mail: zhenxing1974@163.com; Tel: 13464318634

• 11 •

the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusions** The anti-apoptosis effect of resveratrol is to promote the phosphorylation of Stat3 and JAK2, and thus to increase the expression of Bcl-xl and reduce the expression of caspase-3.

Keywords: cerebral hemorrhage; p-JAK2; p-Stat3; Bcl-xl; caspase-3; resveratrol

脑出血是神经外科的常见疾病^[1],尤其是脑组织实质内出血对血肿周围细胞的损害非常大,细胞凋亡是细胞在脑出血后的一种死亡方式,细胞凋亡不是一件被动的过程,而是主动过程,受多种蛋白因子的调控,如 Bcl-2 家族、Caspase 家族等^[2-3]。Bcl-XL 是 Bcl-2 家族中重要的成员,具有抑制细胞凋亡的作用;而 Caspase-3 是 Caspase 家族中的重要成员,与细胞的凋亡密切相关。JAK/STAT 信号转导通路是多种细胞因子共用的途径,参与细胞的增殖、分化、凋亡及免疫调节等多种病理生理过程^[4]。白藜芦醇是一种多酚类化合物,具有多种药理作用^[5-7],具有抗癌、抗突变、延缓细胞衰老、抗氧化、抗自由基等众多药理作用。本实验通过原位末端标记法 (terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling, TUNEL)^[8] 计量大鼠受损脑出血后周围脑细胞凋亡指数的变化及应用蛋白印迹^[9]、免疫组织化学技术^[10] 检测伤后相关蛋白的表达,研究白藜芦醇的药理作用及其作用机制,进而探讨其临床应用的可能性。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

健康成年(8~12周)雄性 SD 大鼠 126 只,体重 200~250 g,由辽宁医学院动物实验中心提供,以标准饲料喂养,按照随机化的原则分为治疗组、对照组与假手术组,根据取材时间不同又分为 3、6、12、24、48、72 和 168 h 7 个亚组,每个亚组 6 只大鼠,每个处理组共 42 只大鼠。①治疗组:使用自体尾动脉血二次注血法建立尾状核脑出血模型,给予白藜芦醇(50 mg/kg)腹腔注射,术后注射 1 次/d,直至大鼠被处死;②对照组:用相同的方法建立脑出血模型,术后每天注射 1 次等量的生理盐水,直至大鼠被处死;③假手术组:只参与手术过程,但不建立脑出血模型。术后各组大鼠正常进食。各处理组大鼠于术后 3、6、12、24、48、72 和 168 h 被处死。

1.2 仪器及试剂

白藜芦醇(哈尔滨蓝天生物科技有限公司)使用前用生理盐水稀释为 2%,磷酸化 JAK2 多克隆抗体、磷酸化 STAT3 多克隆抗体、Bcl-XL 多克隆抗体、

Caspase-3 多克隆抗体购于美国 Assay Kits 公司,罗氏 TUNEL 试剂盒、二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)试剂盒、增强化学发光法(enhanced chemiluminescence, ECL)试剂盒购于北京嘉美生物公司,免疫组织化学试剂盒 [辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记]购于武汉贝茵莱生物科技有限公司,脑立体定位仪(上海玉研科学仪器公司)。

1.3 动物模型的制备及给药

所用大鼠用戊巴比妥(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,固定大鼠于立体定位仪上,剪去大鼠头部毛发,碘伏消毒,矢状正中切开头皮,暴露顶部,利用立体定位仪调整大鼠头部,使其前囟与后囟在同一平面,前囟中心作为原点,于前囟前 0.2 mm,中线左旁开 3.0 mm 处,用牙科钻钻透颅骨,温水加热大鼠尾 5 min 后距尾离心端 3cm 处剪断鼠尾,微量进样器抽取未抗凝血 50 μ l,沿颅骨孔进针深度 5 mm 至尾状核处,缓慢注射 10 μ l,停针 5 min,然后缓慢注射 40 μ l,停针 5 min,再退针 2 mm,停针 5 min,最后缓慢将针头全部退出,骨蜡封闭颅骨孔,缝合头皮,碘伏消毒,无菌纱布包扎尾断端,放回笼内^[11]。以上操作遵守无菌原则,严格依照国际模型构建大鼠损伤模型,治疗组与对照组自体血注射的部位及量一致。模型制作成功标准:大鼠苏醒后,出现对侧肢体肌力减弱、下肢瘫痪或下肢向右侧打转等,存活至实验规定时间。假手术组只参与手术过程,不注射自体动脉血。大鼠清醒后,进行 Longa 评分^[12],0 分、4 分及术后死亡的大鼠剔除掉,并随机补充。大鼠按实验要求进行分组,治疗组于术后腹腔注射白藜芦醇,剂量为 50 mg/(kg·d),白藜芦醇注射的方式及剂量参考周杰等^[13]的文献,该剂量的白藜芦醇可达到实验所需血浆药物浓度及通过血脑屏障到达脑组织。

1.4 标本及组织切片的制备

在相应的时间用 10%水合氯醛(300 mg/kg)对各组大鼠进行麻醉,迅速打开大鼠胸腔,生理盐水由左心室灌注,直到由剪开的右心耳流出的液体由血色逐渐变为无色为止,随后断头取脑,以针孔为中心取 1.5 cm \times 1.5 cm \times 0.3 cm 脑组织块,一部分血肿区脑组织标本留做蛋白印迹使用;一部分血肿区脑组织

标本制作成厚度为 $2.50\mu\text{m}$ 石蜡,用于原位末端标记法检测凋亡细胞及免疫组织化学法。

1.5 免疫组织化学技术

Poly-Lysine 在 60°C 烤箱中 45 min 防脱片处理,常规脱蜡至水,3%过氧化氢室温孵育,热修复抗原后,分别加入磷酸化 JAK2 多克隆抗体(1:100)、磷酸化 STAT3 多克隆抗体(1:100)、Bcl-x 单克隆抗体(1:100)、Caspase-3 多克隆抗体(1:100) 37°C 孵育 1 h,滴加二抗(HRP-羊抗鼠 IgG),以上各步骤均用 0.01mmol/L pH=7.4 磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffer saline, PBS)冲洗 $5\text{min} \times 3$ 次,苏木素轻度复染、脱水、透明、中性树胶封片,显微镜观察。设置免疫组织化学阴性及阳性对照组。

1.6 细胞凋亡的检测

石蜡片经脱氧核糖核酸转移酶及荧光素标记的脱氧核糖核苷酸液制备的 TUNEL 反应混合液, 37°C 下孵育 1 h,滴加辣根过氧化物酶标记的抗荧光素抗体, 37°C 下孵育 1 h,各步骤用 PBS 漂洗 $5\text{min} \times 3$ 次。拍照后再用苏木素复染、冲洗、脱水、透明、中性树胶封片。加一滴甘油在视野下,光学显微镜观察凋亡细胞并拍照。

1.7 蛋白印迹技术

低温环境下将组织裂解, 4°C 、 $12\ 000\ \text{r/min}$ 离心 20 min,吸取上清液,弃沉淀。二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)法测量总蛋白量,变性及还原蛋白样本。使用明确表达目的蛋白作为阳性对照,使用蛋白甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)作为内参对照。上样与电泳后转移到聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,5%牛血清蛋白(bovine serum albumin, BSA)封闭液封闭膜,一抗孵育(1:1 000 稀释),二抗孵育(1:2 000 稀释),室温 1~2 h,摇动, ECL 法染色,拍照分析。

1.8 结果分析

光学显微镜下, DAB 染色,阳性细胞成棕黄色或褐色。根据凋亡细胞分布情况,在 400 倍光镜下每组切片拍摄 5 个阳性视野,每个视野计数 200 个细胞,以平均凋亡细胞数所占百分比作为凋亡指数。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件及 Graphpad Prism 5.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,蛋白印迹的灰度值采用 Image J 软件分析,结

果用目的蛋白的灰度值与内参蛋白灰度值的比表示,实验中的所有数据采用重复测量资料的方差分析方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

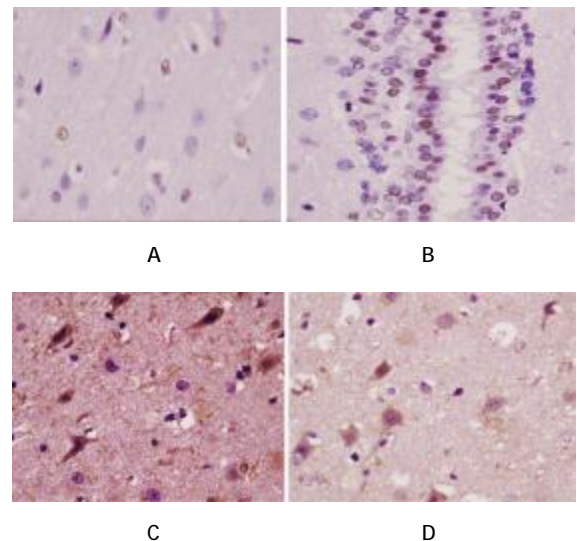
2.1 术后血肿周围组织免疫组织化学结果

免疫组织化学结果显示,大鼠脑出血术后 24 h, JAK2 蛋白已磷酸化为 P-JAK2 蛋白,在细胞浆表达; STAT-3 蛋白已磷酸化 P-STAT3 蛋白,在细胞浆与细胞核均有表达; Bcl-XL 蛋白、Caspase-3 蛋白只在细胞浆中表达。大鼠脑出血后 24 h 血肿周围组织细胞中 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL 及 Caspase-3 蛋白表达的位置见图 1。

2.2 术后血肿周围组织细胞凋亡检测

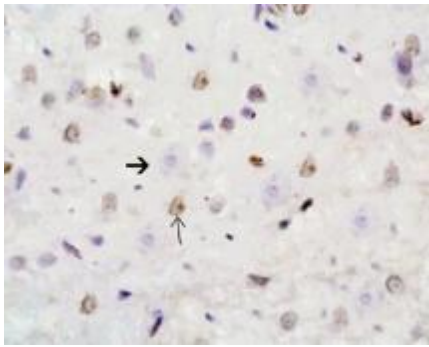
大鼠脑出血术后 6 h,血肿周围组织中已出现凋亡细胞,细胞凋亡后染色质边聚,细胞核固缩,染成棕黄色,苏木素复染后正常的细胞核为蓝色。从图 2 中可以看出正常细胞与凋亡细胞的差异。

大鼠脑出血术后,在对照组与治疗组中,血肿周围组织细胞凋亡指数呈先升高后降低的走势,3 h 开始出现凋亡细胞,24 h 达峰值,168 h 后仍有细胞凋亡出现,在术后的各个时间,治疗组的凋亡指数低于



A: 大鼠脑出血后 24 h 血肿周围组织细胞 P-JAK2 染色,胞浆呈黄色; B: 大鼠脑出血后 24 h 血肿周围组织细胞 P-STAT3 染色,胞浆与胞核呈棕黄色; C: 大鼠脑出血后 24 h 血肿周围组织细胞 Bcl-XL 染色,胞浆呈棕黄色; D: 大鼠脑出血后 24 h 血肿周围组织细胞 Caspase-3 染色,胞浆呈棕黄色

图 1 大鼠脑出血后 24 h 对照组 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL、Caspase-3 蛋白免疫组织化学结果 (DAB 染色 $\times 400$)



细箭头示细胞核固缩,染成棕黄色;粗箭头示正常的细胞核为蓝色

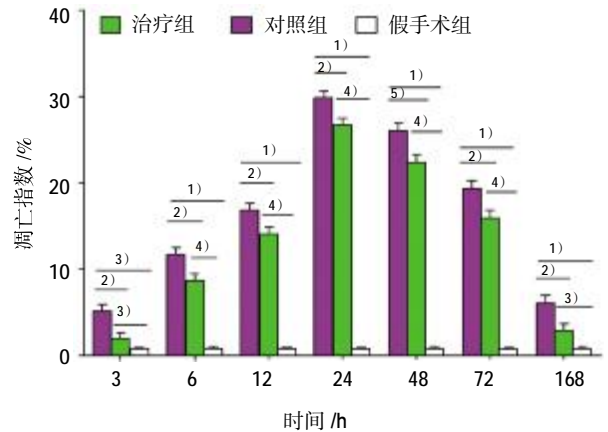
图 2 术后 6 h 凋亡细胞 TUNEL 染色 (× 400)

对照组,假手术组中血肿周围组织细胞凋亡指数不因时间的变化而改变,在各个时间均低于对照组与治疗组。见图 3。

2.3 术后血肿周围组织 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL、Caspase-3 蛋白表达

蛋白印迹结果显示,假手术组中 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL 及 Caspase-3 蛋白只有少量表达,对照组与治疗组中上述 4 种蛋白在术后各个时间均出现明显表达。见图 4。

术后 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL 及 Caspase-3 蛋白的相对灰度值随着时间的变化出现先增加后



1)对照组与假手术组比较, $P<0.01$;2)对照组与治疗组比较, $P<0.01$;
3)治疗组与假手术组比较, $P<0.05$;4)治疗组与假手术组比较, $P<0.01$;
5)对照组与治疗组比较, $P<0.05$

图 3 对照组、治疗组与假手术组不同时间血肿周围细胞凋亡指数比较

减少的结果,3 h 开始表达,24 h 达高峰,168 h 仍有表达,治疗组中 P-JAK2、P-STAT3 和 Bcl-XL 蛋白各个时间的相对灰度值高于对照组(见图 5A ~ C),治疗组各个时间的 Caspase-3 蛋白相对灰度值低于对照组(见图 5D)。上述 4 种蛋白在假手术组中也有表达,但相对灰度值不随着时间的变化而变化,无峰值

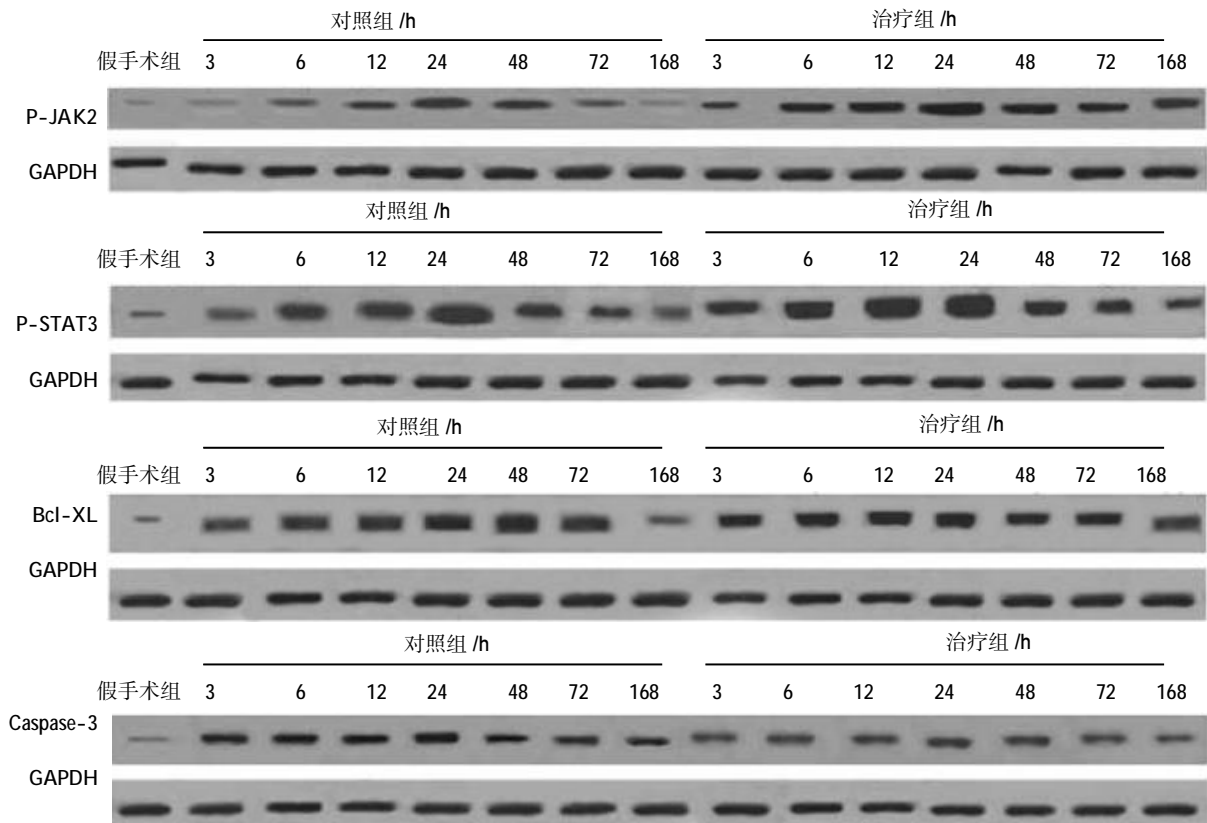
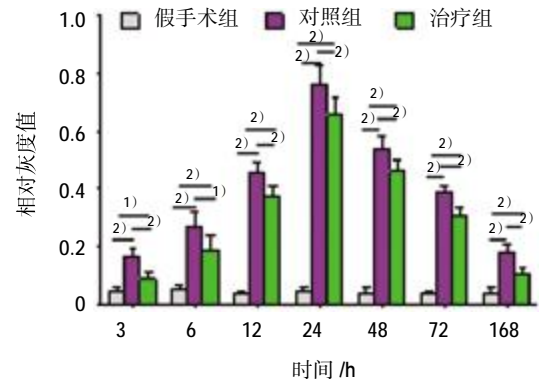
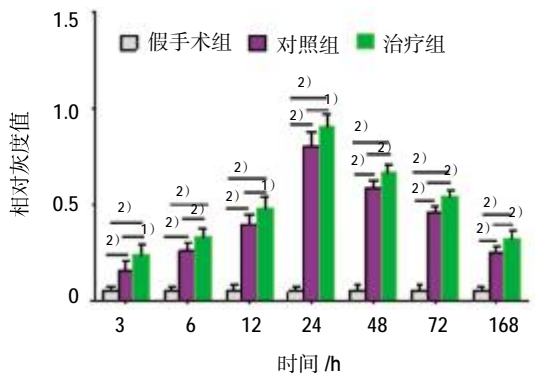
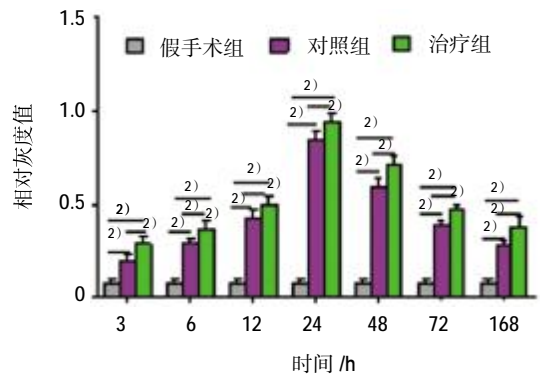
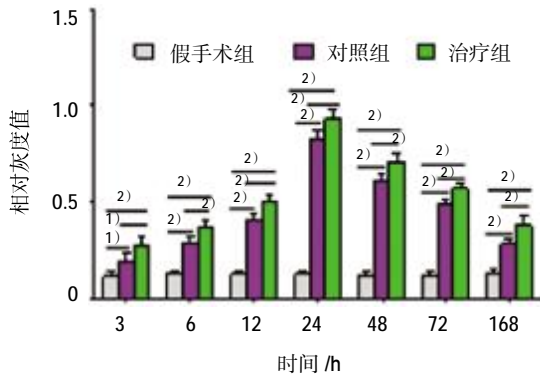


图 4 3 组中 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL 和 Caspase-3 蛋白的表达

存在,且在各个时间均低于治疗组与对照组(见图

5A~D)。



A: 3 组中不同时间 P-JAK2 蛋白相对灰度值比较;B: 3 组中不同时间 P-STAT3 蛋白相对灰度值比较;C: 3 组中不同时间 Bcl-XL 蛋白相对灰度值比较;D: 3 组中不同时间 Caspase-3 蛋白相对灰度值比较。1)P<0.05;2)P<0.01

图 5 3 组中 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL 和 Caspase-3 蛋白不同时间的相对灰度值比较

3 讨论

JAK/STAT 信号通路是一条由细胞因子刺激的信号转导通路,使细胞外的化学信号跨越细胞膜并将信息传送到细胞核内 DNA 的基因启动子上,最终引起细胞中 DNA 转录与活性水平发生改变,是除第二信使外最重要的信号传导途径^[14-17]。细胞的增殖、分化、凋亡、免疫调节等过程,都有该途径的参加。大鼠在脑出血后,血肿周围组织细胞出现凋亡,并出现 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL、Caspase-3 蛋白的异常表达。实验中用上述 4 种蛋白的灰度值与 GADPH 蛋白灰度值之比(相对灰度值)来代表 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL、Caspase-3 蛋白的相对表达量,随着脑出血后时间的推移,P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL、Caspase-3 蛋白逐渐升高,24 h 达峰值,免疫组织化学结果也证实在术后 24 h 血肿周围组织细胞有上述 4 种蛋白的表达,而且术后细胞凋亡指数亦随着时间

的推移而逐渐升高,在 24 h 时达峰值,说明大鼠脑出血后细胞出现凋亡的数量 - 时间关系与 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL、Caspase-3 4 种蛋白的表达量 - 时间关系密切相关。Diaz 等^[18]学者在研究通过药物来他替尼阻断 JAK/STAT 信号转导通路抑制霍奇金淋巴瘤的增殖并诱导其细胞凋亡的实验中,证实阻断 JAK/STAT 信号转导通路后,磷酸化的 JAK2 与 STAT3 蛋白表达降低,Bcl-XL 蛋白表达减少,细胞出现凋亡。Diaz 等^[18]学者证明 JAK2/STAT3 信号转导通路参与细胞凋亡过程。已有研究证明,细胞凋亡时 Caspase-3 蛋白表达增多,Caspase-3 蛋白具有促进细胞凋亡的作用,Bcl-XL 蛋白是 Bcl-2 蛋白家族中的一员,具有抑制细胞凋亡的作用^[19]。本实验治疗组经白藜芦醇处理后,在术后的各个时间,P-JAK2、P-STAT3 和 Bcl-XL 蛋白的表达量高于对照组,Caspase-3 蛋白表达量低于对照组,而假手术组中上述 4 种蛋白仅有少量表达,且不随时间的变化而

变化,在各个时间均低于治疗组与对照组,推测白藜芦醇抗凋亡的作用是通过促进 JAK2、STAT3 的磷酸化,进而上调 Bcl-XL 蛋白的表达,降低 Caspase-3 蛋白的表达来保护细胞,抑制细胞的凋亡,但是其中的具体机制还有待进一步研究。

通过使用 TUNEL 检测方法,发现大鼠脑出血后有细胞凋亡的现象,与对照组比较,白藜芦醇治疗组可以减少凋亡细胞的数量,通过实验数据可知,随着大鼠脑出血后时间的推移,术后 24 h 白藜芦醇的实验效果最明显,考虑其中的一个原因是脑出血后随着时间的推移,大鼠血脑屏障逐渐被破坏,经腹腔注射后,白藜芦醇更容易到达血肿周围的组织细胞,达到更好的治疗效果。实验中治疗组仅给予 50 mg/(kg·d)甘露醇腹腔注射,若提高白藜芦醇的注射浓度可能会有更好的效果,但本实验没有做剂量与效果的相关性研究。

在进行对照组、治疗组、假手术组凋亡指数以及 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL、Caspase-3 蛋白数据分析时,本实验所有实验数据采用重复测量资料的方差分析,不仅检验组内时间因素,也检验组间因素,差异有统计学意义。证明在进行凋亡指数测量时,各个时间的凋亡指数比较差异有统计学意义,同时对对照组、治疗组与假手术组的凋亡指数比较差异有统计学意义,同样方法得到 P-JAK2、P-STAT3、Bcl-XL、Caspase-3 蛋白在不同时间的表达不同,在不同组之间表达也不相同,该统计学方法使实验数据更有说服力,进一步证明白藜芦醇的治疗作用。在进行目的蛋白表达量的比较时,用目的蛋白灰度值与内参蛋白灰度值相比的方法进行目的蛋白的定量分析,也使实验数据更有说服力。

总而言之,白藜芦醇具有保护神经细胞,降低细胞凋亡的作用,通过促进 JAK2、STAT3 蛋白的磷酸化,进而上调 Bcl-XL 蛋白的表达,降低 Caspase-3 蛋白的表达来达到治疗效果。对于 JAK/STAT 信号转导通路如何影响 Bcl-XL 及 Caspase-3 蛋白的表达的具体机制还有待进一步研究。影响细胞凋亡的因素很多,白藜芦醇的药理作用也很多,对于白藜芦醇影响细胞凋亡的具体机制还需要从更多方面进行研究。

参 考 文 献:

- [1] Priglinger M, Arima H, Anderson C, et al. No relationship of lipid-lowering agents to hematoma growth: pooled analysis of the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trials studies[J]. *Stroke*, 2015, 46(3): 857-859.
- [2] Delfino D, Agostini M, Spinicelli S, et al. Decrease of Bcl-xL and augmentation of thymocyte apoptosis in GILZ overexpressing transgenic mice[J]. *Blood*, 2004, 104(13): 4134-4141.
- [3] He Lh, Perkins GA, Poblenz AT, et al. Bcl-xL overexpression blocks bax-mediated mitochondrial contact site formation and apoptosis in rod photoreceptors of lead-exposed mice[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(3): 1022-1027.
- [4] Oqila I, Hoffmann P, Adelson DL. MicroRNAs are part of the regulatory network that controls EGF induced apoptosis, including elements of the JAK/STAT pathway, in A431 cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): DOI: 10.1371/journal.pone.0120337.
- [5] Moriya J, Chen R, Yamakawa J, et al. Resveratrol improves hippocampal atrophy in chronic fatigue mice by enhancing neurogenesis and inhibiting apoptosis of granular cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(3): 354-359.
- [6] Zhang C, Feng YS, Qu SL, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in mice through SIRT1-mediated deacetylation of p53[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3): 538-545.
- [7] Gu J, Song ZP, Gui DM, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in lymphoma nude mice by heme oxygenase-1 induction[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2012, 12(4): 341-349.
- [8] Cuevas González JC, García Vázquez FJ, Rodríguez Lobato E, et al. Determination of apoptosis in actinic prurigo by TUNEL technique[J]. *Photodermatol Photo*, 2015, 31(2): 115-117.
- [9] Li W, Jiang GB, Yao JH, et al. Ruthenium (II) complexes: DNA-binding, cytotoxicity, apoptosis, cellular localization, cell cycle arrest, reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential and western blot analysis[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2014, 140: 94-104.
- [10] Jędrych M, Wawryk-Gawda E, Jodłowska-Jędrych, et al. Immunohistochemical evaluation of cell proliferation and apoptosis markers in ovarian surface epithelial cells of cladribine-treated rats[J]. *Protoplasma*, 2013, 250(5): 1025-1034.
- [11] 何晓英,付华,袁平,等. 粒细胞集落刺激因子对脑出血大鼠神经保护作用及作用机制研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(4): 5-8.
- [12] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [13] 周杰,章翔,蒋晓帆,等. 白藜芦醇对大鼠脑创伤后 TNF- α 和 IL-1 β 影响的实验研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2006, 5(2): 162-164.
- [14] Selvi N, Kaymaz BT, Gunduz C, et al. Bortezomib induces apoptosis by interacting with JAK/STAT pathway in K562 leukemic cells[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(8): 7861-7870.
- [15] Vigneswara V, Akpan N, Berry M, et al. Combined suppression

of CASP2 and CASP6 protects retinal ganglion cells from apoptosis and promotes axon regeneration through CNTF-mediated JAK/STAT signaling[J]. Brain, 2014, 137(6): 1656-1675.

[16] Chiyomaru T, Yamamura S, Fukuhara S, et al. Genistein up-regulates tumor suppressor micro RNA-574-3p in prostate cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(3): DOI:10.1371/journal.pone.0058929.

[17] Jung JH, Kwon TR, Jeong SJ, et al. Apoptosis induced by tanshinone II A and cryptotanshinone is mediated by distinct JAK/STAT3/5 and SHP1/2 signaling in chronic myeloid leukemia K562 cells [J]. Evid-Based Compl Alt, 2013, DOI: 10.1155/2013/805639.

[18] Diaz T, Navarro A, Ferrer G, et al. Lestaurtinib inhibition of the Jak/STAT signaling pathway in hodgkin lymphoma inhibits proliferation and induces apoptosis[J]. PLoS One, 2011, DOI: 10.1371/journal.pone.0018856.

[19] Wang GH, Xiang J, Lan R, et al. An-gong-niu-huang wan protects against cerebral ischemia induced apoptosis in rats: up-regulation of Bcl-2 and down-regulation of bax and caspase-3[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(1): 156-162.

(申海菊 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, 半月刊, 系中国科技论文统计源期刊、北京大学图书馆中文核心期刊、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。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、中南大学肝胆肠外科研究中心主办, 中南大学湘雅医院承办。

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。本刊设论著、临床论著、综述、新进展研究、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 个月内会有评审结果, 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

<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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。</p>	<p>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)。</p>
<p>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, 请将该介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。</p>	<p>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. 出版地: 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.</p>
<p>4. 所有栏目投稿的中英文文题目、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)。</p>	<p>9. 综述第一作者须有副高以上职称证明, 并注明综述人、审校人字样(参考文献 35 条以上)。</p>
<p>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。</p>	<p>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。</p>