

模拟失重环境下腹腔感染大鼠肝脏微循环障碍及抗感染疗效

邓忠伟 鲍时明 孙宏伟 姜福全 徐冰心 周金莲 王平 张宏文 崔彦

【摘要】 目的 研究模拟失重环境下腹腔感染大鼠肝脏微循环变化及抗感染治疗效果。**方法** 健康雄性成年 Wistar 大鼠 60 只,随机分为 6 组($n=10$),分别为模拟失重并腹腔假手术组(microgravity + sham-operation, MSO)、模拟失重并腹腔感染组(microgravity + abdominal-infection, MAI)、模拟失重并腹腔感染治疗组(microgravity + abdominal-infection + moxifloxacin, MAIM)、正常重力腹腔假手术组(normal-gravity + sham-operation, NGSO)、正常重力腹腔感染组(normal-gravity + abdominal-infection, NGAI)和正常重力腹腔感染治疗组(normal-gravity + abdominal-infection + moxifloxacin, NGAIM)。采用尾悬吊法建立模拟失重动物模型,盲肠结扎穿孔术(CLP)建立腹腔感染模型。根据分组要求,尾悬吊模拟失重 48 h 时,建立腹腔感染动物模型。MAIM 组和 NGAIM 组动物分别于 CLP 后 0 h、24 h 及 48 h 经尾静脉注射盐酸莫西沙星氯化钠注射液(30 mg/kg)。CLP 后 60 h 取材,硝酸还原酶法测定血清一氧化氮(NO)水平,蛋白印迹和实时 PCR 分别检测肝组织中内皮素-1(ET-1)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)蛋白及 mRNA 表达水平,并光镜下观察肝组织病理变化。**结果** MAI 组及 NGAI 组可见肝窦增宽,局部淤血,伴有点状坏死,汇管区炎性细胞浸润;MAIM 组及 NGAIM 组的病变程度较 MAI 和 NGAI 组减轻。MAI 组的血清 NO 值和肝组织中 ET-1 和 iNOS 表达水平最高,显著高于 MSO 组($P<0.05$)。MAIM 组的血清 NO 值、肝组织中 ET-1 和 iNOS 表达均较 MAI 组明显下降($P<0.05$)。正常重力各组的血清 NO 值、肝组织中 ET-1 和 iNOS 表达与模拟失重各组的情况相类似,除血清 NO 值外,均不同程度低于模拟失重各组的表达水平。实验各组 ET-1、iNOS 的蛋白和 mRNA 表达基本同步。**结论** 模拟失重环境下 CLP 所致腹腔感染可造成肝脏微循环障碍,静脉使用盐酸莫西沙星对控制感染和改善肝脏病理性损害有确定效果。

【关键词】 模拟失重; 腹腔感染; 大鼠; 肝脏微循环; 盐酸莫西沙星

Effects of simulated microgravity and intravenous moxifloxacin on hepatic microcirculation of rat with abdominal infection Deng Zhongwei*, Bao Shiming, Sun Hongwei, Jiang Fuquan, Xu Bingxin, Zhou Jinlian, Wang Ping, Zhang Hongwen, Cui Yan. * The 306th Hospital of PLA, Peking University Teaching Hospital, Beijing 100101, China

Corresponding author: Cui Yan, Email: dryancui@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of simulated microgravity and intravenous moxifloxacin on hepatic microcirculation of rat with abdominal infection. **Methods** Sixty healthy male adult Wistar rats were divided into 6 groups ($n=10$) by random number table, including microgravity + sham-operation (MSO), microgravity + abdominal-infection (MAI), microgravity + abdominal-infection + moxifloxacin (MAIM), normal-gravity + sham-operation (NGSO), normal-gravity + abdominal-infection (NGAI) and normal-gravity + abdominal-infection + moxifloxacin (NGAIM). Tail-suspension was used to simulate the weightlessness animal model, and cecal ligation and puncture (CLP) model was used to mimic the abdominal infection. According to the experimental design, the CLP procedure was performed in the rats under simulated weightlessness for 48 hours. The injections of moxifloxacin hydrochloride were given via tail vein to the animals of group MAIM and group GAIM at 0 hour, 24 hours and 48 hours post-CLP respectively (30 mg/kg). At 60 hours post-CLP, blood and liver samples were obtained for analysis of serum NO by Nitrate reductase method, ET-1 and iNOS in liver by Western blotting and real-time PCR respectively. The

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.08.013

基金项目:全军医学科研“十二五”重点项目(BWS11J051)

作者单位:100101 北京大学解放军第 306 医院教学医院(邓忠伟、崔彦);解放军第 306 医院普通外科(鲍时明、孙宏伟、姜福全、王平、张宏文),特种医学实验研究中心(徐冰心),病理科(周金莲)

通信作者:崔彦,电子信箱:dryancui@aliyun.com

pathological changes of the liver were observed under light microscope. **Results** The light microscope revealed that the hepatic sinusoids were enlarged with local congestion, and there were focal necrosis in the liver tissue and inflammatory cell infiltration in portal area. The pathological alterations in group MAIM and group NGAIM were alleviated than that of in group MAI and group NGAI. The value of serum NO and expression of ET-1 and iNOS in liver were significantly increased in group MAI than that of in group MSO ($P < 0.05$), and the value of serum NO and expression of ET-1 and iNOS in liver were down-regulated significantly in group MAIM compared with group MAI ($P < 0.05$). The serum NO and hepatic ET-1 and iNOS in groups of normal gravity showed a similar tendency compared with that of simulated weightlessness groups, and the values were lower in normal gravity groups than in simulated microgravity groups except for serum NO. The proteins and mRNAs of ET-1 and iNOS were expressed synchronously on the whole. **Conclusion** The CLP-induced abdominal infection under simulated microgravity could cause dysfunction of hepatic microcirculation in rats, and intravenous moxifloxacin may exert a definite therapeutic effect on the control of infection and thus on the improving of the hepatic pathological changes.

【Key words】 Simulated weightlessness; Abdominal infection; Rat; Hepatic microcirculation; Moxifloxacin hydrochloride

随着我国载人航天事业从无到有快速发展,航天医学保障和研究工作亟待加强^[1-2]。航天飞行环境以及在地面特殊条件下进行模拟失重训练对航天员具有多种不利影响。此时发生感染,其病情特点和处置要求均有一定特殊性。微重力环境可导致微生物的生物学特性改变,增加了航天飞行中感染性疾病防治的复杂性^[3-5]。肝脏是人体最重要的器官之一,是机体感染过程中经常累及的器官^[6-7]。失重环境下腹腔感染及抗感染治疗过程中肝脏病理生理变化的研究尚未见报道。本实验通过检测尾悬吊腹腔感染大鼠血清一氧化氮(NO)水平和肝脏组织内皮素(ET-1)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达,结合肝脏组织学变化情况,探讨了模拟失重环境下腹腔感染大鼠肝脏微循环障碍及抗感染治疗效果,以便为航天失重环境中感染性疾病的防治措施提供参考依据。

材料与方 法

1. 实验动物与分组:本实验经医院伦理委员会批准。实验所用 SPF 级健康雄性成年 Wistar 大鼠 60 只,体重(260 ± 20)g,由军事医学科学院实验动物中心提供。动物饲养条件为人工控温(23 ± 2)℃,保持 12 h 光照与黑暗交替,自由活动、饮水、采食。适应性饲养 7 d 后,采用随机数表法将实验动物分为 6 组($n = 10$),分别为失重并腹腔假手术组(microgravity + sham-operation, MSO)、失重并腹腔感染组(microgravity + abdominal-infection, MAI)、失重并腹腔感染治疗组(microgravity + abdominal-infection + moxifloxacin, MAIM)、对照腹腔假手术组(normal-gravity + sham-operation, NGSO)、对照腹腔感染组(normal-gravity + abdominal-infection, NGAI)、对照腹腔感染治疗组(normal-gravity + abdominal-

infection + moxifloxacin, NGAIM)。

2. 实验模型与取材:参照 Morey-Holten 等的方法^[8],采用尾悬吊法建立模拟失重大鼠模型。对照各组大鼠尾部不悬吊,置同样环境中。模拟失重 48 h 后,按分组要求进行手术造模,采用盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)建立腹腔感染模型^[9]。腹腔注射 10% 水合氯醛(300 mg/kg)麻醉,备皮消毒,经腹正中纵行切口,进腹后寻找盲肠。分离系膜,将盲肠内容物推至盲肠远端,在盲肠远端与盲肠根部 1/2 处用 1 号丝线结扎。避开主要血管,用 20 G 针头在盲肠游离端贯通穿刺 2 次,轻压见肠内容物溢出,以保证穿孔开放。关闭腹腔。假手术组开腹后找到盲肠,不作结扎和穿孔,其他处理同上。术后各组动物均自由进食饮水,皮下注射预热 37℃ 生理盐水(5 ml/kg)补充液体。模拟失重组动物麻醉苏醒后继续尾悬吊处理。治疗组分别于术后 0、24 及 48 h 经尾静脉注射盐酸莫西沙星氯化钠注射液(moxifloxacin hydrochloride and sodium chloride injection, Bayer Vital GmbH, 30 mg/kg),其余各组注射等量体积的生理盐水。CLP 后 60 h 进行实验取材。动物麻醉后经原切口进腹,眼球取血的同时,取肝左叶组织浸入 4% 多聚甲醛(pH 7.4),取肝右叶组织储于 -80℃ 冰箱中备用。血标本 4℃ 过夜,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清, -80℃ 保存备用。

3. 肝脏组织切片 HE 染色:取固定于 4% 多聚甲醛中的肝脏标本,经梯度脱水、浸蜡、包埋、5 μm 连续切片、烤干、脱蜡、HE 染色、透明和封片,光镜下观察组织学变化。

4. 血清 NO 测定:取 -80℃ 保存的大鼠血清,按 NO 硝酸还原酶法试剂盒说明书测定各组血清标本的 NO 水平。

5. 蛋白印迹检测肝组织 ET-1 及 iNOS 蛋白表达: (1) 电泳: 取出 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存的大鼠肝右叶组织, 适量 RIPA 裂解液匀浆组织, 测蛋白浓度后, 各样品取 $50\text{ }\mu\text{g}$ 总蛋白上样电泳, 依蛋白分子量配制 10% 的 PAGE 胶电泳。根据预染标记物显示, 判断目的蛋白得到充分分离后, 停止电泳。(2) 转膜 (湿转法): 取出凝胶根据标记物切下目的条带, 用蒸馏水冲洗。剪取与 PAGE 凝胶相同大小的 PVDF 膜及滤纸, PVDF 膜用甲醇浸泡数秒后与滤纸一同浸泡于电转缓冲液中。依次按黑色板-纤维垫-滤纸-凝胶-PVDF 膜-滤纸-纤维垫-白色板, 夹紧板后放入转膜仪内, 黑色板面对照黑色负极。(3) 封闭: 用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭液浸泡 PVDF 膜, 室温摇床封闭 2 h。用封闭液稀释相应的一抗, 使 PVDF 膜浸泡于一抗孵育液中, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。TBST 充分洗涤 PVDF 膜 5 ~ 6 次, 5 min/次。用封闭液稀释 (1: 50 000) 相应的 HRP 标记二抗, 使 PVDF 膜浸泡于二抗孵育液中, 室温摇床孵育 2 h。(4) 显色曝光: TBST 充分洗涤 PVDF 膜 5 ~ 6 次, 5 min/次。每张膜滴加适量的 ECL 底物液, 孵育数分钟。待荧光带明显后, 用滤纸吸去多余的底物液, 覆上保鲜膜, X 线胶片压片后依次放入显影液显影、定影液定影。(5) 分析各组蛋白表达情况。

6. 实时 PCR 检测肝组织 ET-1 及 iNOS mRNA 表达: 通过文献检索和基因库比对设计引物。ET-1

引物序列为 F: 5'-TTCTCTCTGCTGTTTGTGGCTTTC-3', R: 5'-CTCTGCACTTCCTTCTCAGCTCG-3'; iNOS 引物序列为 F: 5'-AAATCCTACCAAGGTGACCTGAAAG-3', R: 5'-TGTGTTGTTGGGCTGGGAATAG-3'。采用 TRIzol 一步法提取大鼠肝脏总 RNA。测定 RNA 纯度、含量及完整性, 逆转录合成 cDNA。按试剂盒说明, 以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增, 进行实时 PCR, 分析各组基因表达情况。

7. 统计学处理: 采用 SPSS 20.0 统计学软件。所获数据用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组样本均数比较采用单因素方差分析 (Oneway-ANOVA), 组间两两比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肝组织 HE 染色: MSO 组及 NGSO 组肝脏显微结构基本正常。肝细胞排列整齐, 大小及形态未见异常改变, 未见肝窦增宽、局部淤血及点状坏死, 两组之间无显著差异。MAI 组及 NGAI 组可见肝窦增宽、局部淤血, 伴有点状坏死、汇管区炎性细胞浸润, 两组之间未见显著差异。MAIM 组及 NGAIM 组亦表现为肝窦增宽、局部淤血, 并伴点状坏死。其病变程度较 MAI 和 NGAI 组减轻, MAIM 和 NGAIM 组之间未见显著差异, 详见图 1。

2. 血清 NO 含量: MAI 组血清 NO 值最高, 显著高于 MSO 组的 NO 含量 ($P < 0.05$)。MAIM 组的血

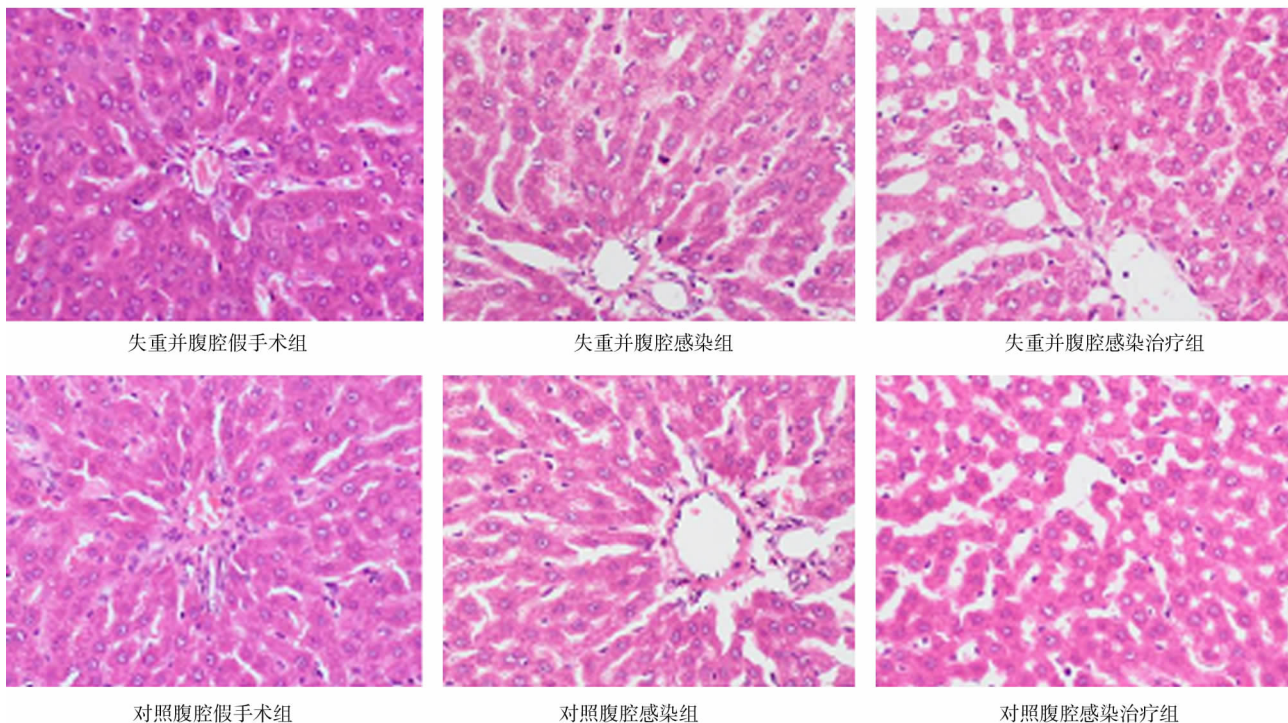
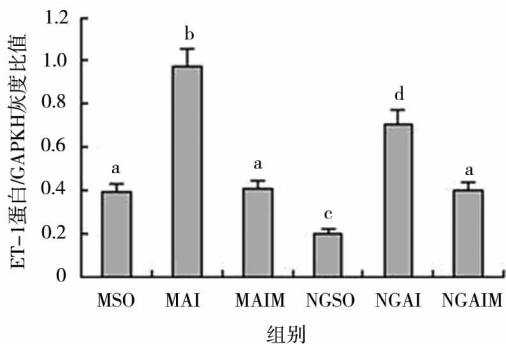


图 1 实验各组大鼠肝脏组织学变化 (HE $\times 200$)

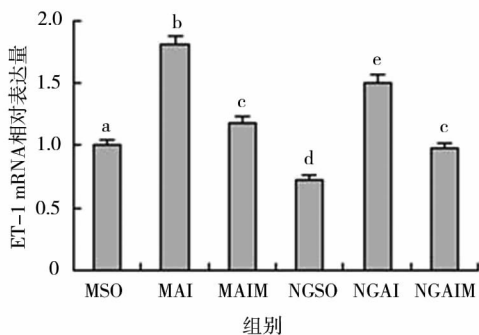
清 NO 值较 MAI 组明显下降 ($P < 0.05$), 但仍然高于 MSO 组 ($P < 0.05$)。正常重力各组的 NO 值与模拟失重各组的 NO 值表现为类似趋势, 相应模拟失重各组 NO 值较正常重力各组 NO 值稍高, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3. 肝组织中 ET-1 蛋白及 mRNA 表达: MAI 组肝脏组织中 ET-1 蛋白表达水平最高, 显著高于 MSO 组的 ET-1 蛋白表达量 ($P < 0.05$); MAIM 组的肝组织 ET-1 蛋白表达水平较 MAI 组明显下降 ($P < 0.05$), 接近 MSO 组 ET-1 蛋白表达水平。正常重力各组的 ET-1 蛋白表达与模拟失重各组的 ET-1 蛋白表达趋势相似, 但 NGAIM 组明显高于 NGSO 组 ($P < 0.05$)。相对应的模拟失重各组 ET-1 蛋白表达水平高于正常重力各组 ET-1 蛋白表达水平, 其中模拟失重环境下腹腔假手术组和腹腔感染组的 ET-1 蛋白表达水平显著高于正常重力对照组 ($P < 0.05$), 详见图 2。实验各组 ET-1 mRNA 表达与 ET-1 蛋白表达趋势基本一致, 但 MAIM 组 mRNA 表达明显上调 ($P < 0.05$), 详见图 3。



字母不同代表差异有显著性 ($P < 0.05$)

图 2 实验各组大鼠肝脏组织 ET-1 蛋白的表达变化

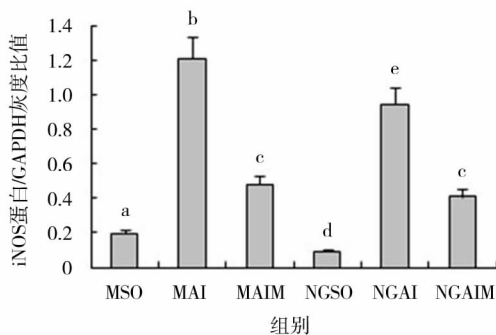


字母不同代表差异有显著性 ($P < 0.05$)

图 3 各组大鼠肝脏组织 ET-1 mRNA 的表达变化

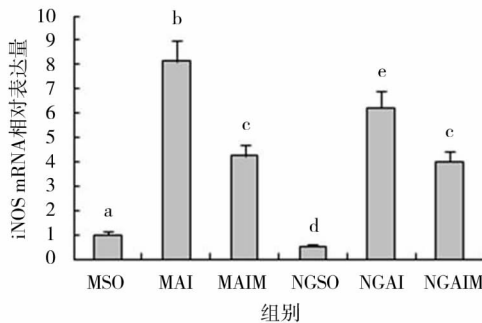
4. 肝组织 iNOS 蛋白及 mRNA 表达: MAI 组肝脏组织中 iNOS 蛋白表达水平最高, 显著高于 MSO

组的 iNOS 蛋白表达量 ($P < 0.05$)。MAIM 组肝组织 iNOS 蛋白表达水平较 MAI 组明显下降 ($P < 0.05$), 但依然明显高于 MSO 组 iNOS 蛋白表达水平 ($P < 0.05$)。正常重力各组的 iNOS 蛋白表达与相应模拟失重各组的 iNOS 蛋白表达趋势相似, 但 MSO 和 MAI 组 iNOS 蛋白表达水平显著高于 NGSO 和 NGAIM 组 ($P < 0.05$), 详见图 4。实验各组 iNOS mRNA 表达与 iNOS 蛋白表达趋势基本一致, 但模拟失重及正常重力腹腔感染各组大鼠经莫西沙星治疗后 iNOS 蛋白水平下降较 iNOS mRNA 表达下调更明显, 其中 MAI 组 iNOS 蛋白水平下降幅度更大, 详见图 5。



字母不同代表差异有显著性 ($P < 0.05$)

图 4 各组大鼠肝脏组织 iNOS 蛋白的表达变化



字母不同代表差异有显著性 ($P < 0.05$)

图 5 各组大鼠肝脏组织 iNOS mRNA 的表达变化

讨论

航天员飞行及模拟失重环境中罹患感染性疾病的问题, 已受到学术界的关注。研究证实, 在失重环境下机体各系统可发生一系列生理病理变化, 微生物性状和致病性亦有相应变化。这些变化给航天医学研究和实施带来重大挑战^[4-5, 10]。腹腔感染是临床最常见的一种急腹症。一旦航天员在航天飞行过程中发生类似情况, 由于环境极为特殊, 病情演变充满未知数。由于救治条件极度受限, 防控不当则严

重威胁航天员健康和生命,如何合理处置,亟待深入研究。

肝脏在抵御腹腔感染过程中发挥重要作用。健全的肝脏微循环是完成其重要生理功能的基本保障^[7,11]。腹腔感染及全身脓毒反应过程中,机体释放大量细胞因子和炎性介质,引起肝脏微循环障碍,以及肝细胞缺血缺氧、能量代谢异常、Kupffer 细胞损伤等一系列损伤效应。如若病情凶猛及纠治不力即可发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。肝脏在脓毒症宿主防卫过程中起重要作用,同时又是脓毒症的易损器官^[6]。在失重环境对肝脏结构和功能造成影响的基础上^[12-13],再遭受腹腔感染及脓毒反应,势必对肝脏微循环及全身状态造成进一步的打击。

研究发现,ET-1 在肝脏微循环障碍和肝功能损伤中起重要作用^[11,14]。ET-1 是 Yanagisawa 等于 1988 年从主动脉内皮细胞中分离出的含 21 个氨基酸残基的多肽,是迄今已知的最强缩血管活性物质之一,并具有刺激血管内皮细胞增殖等多种生理功能。ET-1 在通过血管平滑肌细胞和内皮细胞的膜受体 ET-A、ET-B 发挥缩血管效应的同时,产生大量自由基。我们的研究显示,在盲肠结扎穿孔术建立的腹腔感染动物肝脏中,ET-1 显著升高;在模拟失重 48 h 后再经盲肠结扎穿孔术建立的腹腔感染动物肝脏中,ET-1 进一步升高。此结果与文献报道一致,即内皮缩血管肽系统失调是腹腔感染及全身脓毒反应过程中导致肝脏微循环障碍和肝功能受损的重要发病机理^[14-15]。

相关研究表明,iNOS 和 NO 在消化系统失重应激损伤过程中发挥重要作用^[16]。正常情况下 iNOS 在细胞内不表达。在病理状态下,多种因素包括内毒素、 γ -干扰素、IL-1、TNF、糖皮质激素等均可刺激 iNOS 合成,同时伴有大量 NO 产生,进而对组织细胞产生广泛损害,成为众多疾病的发病关键^[17-18]。在本研究,模拟失重和正常重力各组腹腔感染动物肝组织 iNOS 和血清 NO 均明显升高,其中模拟失重 48 h 后的腹腔感染动物肝脏 iNOS 表达明显高于正常重力组,且肝窦增宽,局部淤血,伴有点状坏死,汇管区炎性细胞浸润。失重应激和腹腔感染状态下内源性 iNOS 和 NO 的过度生成,对肝组织乃至全身器官组织产生破坏作用,导致不同水平包括 DNA 的损伤,并影响细胞修复,降低细胞、组织和器官的防御机能。本实验结果还显示,腹腔感染大鼠肝脏 ET-1、iNOS 及血清 NO 均显著升高,在失重环境下尤其

明显。我们认为,虽然 NO 具有扩张血管、拮抗 ET-1 缩血管效应和改善微循环的作用,但从整体上来说,这种内皮缩血管肽系统的失调和氧化应激损伤具有协同作用,最终导致肝脏微循环障碍和肝功能受损,具体机制有待进一步研究。

腹腔脏器破裂穿孔或者化脓性炎症向腹腔扩散往往导致腹膜炎或脓肿的继发改变。这种复杂性腹腔感染常为多种病原菌的混合感染。外科干预和应用抗生素是其最基本的治疗措施,但同时面临病原菌耐药等一系列问题^[19]。本实验选用盐酸莫西沙星经静脉途径治疗腹腔感染动物。结果显示,盐酸莫西沙星治疗组大鼠肝脏 ET-1、iNOS 及血清 NO 均明显下降,肝组织病理改变亦有所减轻,其中模拟失重组动物肝脏 ET-1 和 iNOS 的降幅尤为显著。这表明静脉用盐酸莫西沙星对盲肠结扎穿孔术所致大鼠腹腔感染和肝脏微循环障碍及损伤效果确切。比较而言,该药对模拟失重环境下发生的腹腔感染和肝脏损伤的治疗效果更为突出。对于后者,我们认为,由于本实验周期短,模拟失重对盲肠结扎穿孔术后溢出病原菌的影响可以考虑不计。其可能的原因是模拟失重情况下肠蠕动减缓和肠内容物向心性漂移,盲肠结扎穿孔术造成的腹腔感染程度较正常重力环境下者为轻,因此抗生素治疗效果比较明显。该实验结果提示,鉴于航天飞行过程中极为特殊的环境,航天员一旦发生腹腔感染性疾病,应首选积极的抗感染药物治疗。盐酸莫西沙星抗菌谱广、穿透性强、药效稳定,故可作为航天医疗保障备选抗生素^[20]。此外,为应对严重腹腔感染及其他急腹症等情况,还需进一步研究航天外科手术技术的应用,以跟进保障我国载人航天事业的新发展新突破。

参 考 文 献

- [1] 陈善广, 陈金盾, 姜国华. 我国载人航天成就与空间站建设[J]. 航天医学与医学工程, 2012, 25(6): 391-396.
- [2] 李莹辉. 航天医学研究现状与趋势[J]. 航天医学与医学工程, 2013, 26(6): 421-425.
- [3] 黄玉玲, 杨建武, 易勇, 等. 微重力及太空飞行对微生物影响的研究进展[J]. 北京生物医学工程, 2014, 33(1): 102-106.
- [4] 邓忠伟, 姜福全, 崔彦. 失重环境中感染性疾病的防治研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(6): 14-18.
- [5] Mermel LA. Infection prevention and control during prolonged human space travel[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(1): 123-130.
- [6] Minemura M, Tajiri K, Shimizu Y. Liver involvement in systemic infection[J]. World J Hepatol, 2014, 6(9): 632-642.
- [7] 陈静, 李建生, 许戈良, 等. 99mTc-GSA SPECT 显像在肝脏疾病中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(1): 75-78.
- [8] Morey-Holton ER, Globus RK. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects[J]. J Appl Physiol, 2002, 92(4): 1367-1377.
- [9] Rittirsch D, Huber-Lang MS, Flierl MA, et al. Immunodesign of

- experimental sepsis by cecal ligation and puncture [J]. Nature protocols, 2008,4(1):31-36.
- [10] Li M, Holmes V, Zhou Y, et al. Hindlimb suspension and SPE-like radiation impairs clearance of bacterial infections [J]. PLoS One, 2014,15,9(1):e85665.
- [11] Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair [J]. Physiological reviews, 2009,89(4):1269-1339.
- [12] 周金莲, 李成林, 易勇, 等. 模拟失重导致门静脉内毒素血症和肝脏超微结构改变 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011,20(12):1140-1143.
- [13] Rivera CA, Tchamitchi MH, Mendoza L, et al. Endotoxemia and hepatic injury in a rodent model of hindlimb unloading [J]. J Appl Physiol, 2003,95(4):1656-1663.
- [14] Michalski, Kleniewska P, Piechota-Polańczyk A, et al. The role of endothelin-1 and its receptor blockers on the liver function. Gen Physiol Biophys, 2012,31(4):383-388.
- [15] 张军, 张忠涛, 王宇, 等. 内皮素-1 及其受体拮抗剂对 HSC-T6 肝星状细胞收缩作用机制的体外研究 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2005,11(12):848-850.
- [16] 郭彪, 李正鹏, 周金莲, 等. 尾悬吊模拟失重大鼠胃粘膜超微结构改变并氧化应激损伤 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2014,20(3):179-183.
- [17] 辛振磊, 胡杰, 闫盛, 等. 中介素 8-47 对大鼠急性胰腺炎微循环障碍的影响 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2014,20(5):380-383.
- [18] Luo S, Lei H, Qin H, et al. Molecular mechanisms of endothelial NO synthase uncoupling [J]. Curr Pharm Des, 2014,20(22):3548-3553.
- [19] Herzog T, Chromik AM, Uhl W. Treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of multi-drug resistant bacteria [J]. Eur J Med Res, 2010,15(12):525-532.
- [20] Al Omari MM, Jaafari DS, Al-Sou'od KA, et al. Moxifloxacin hydrochloride [J]. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2014,39:299-431.

(收稿日期:2015-05-20)

· 消息 ·

《中华肝胆外科杂志》征稿征订启事

《中华肝胆外科杂志》是中华医学会系列杂志的高级专业学术期刊,报道领域:肝、胆、胰、脾外科疾病、门脉高压、外科营养等的临床防治与实验研究。办刊宗旨:依托基础研究,瞄准技术进步,发展与交流学术,提高我国肝胆外科水平;及时报道专业领域的新进展、新观点、新成果、新经验、新技术、新方法以及新药物、新器械的研制与应用。本刊于 1995 年由著名肝胆外科专家刘永雄教授创建,目前编委会成员 105 人,总编辑顾万清。他们都是具有丰富诊疗经验、很高学术造诣的专家和学科带头人,其中包括我国香港、澳门地区以及美国的知名专家 5 人。经专家推荐,本刊还邀请了 41 位中青年专家为通讯编委,组成了强大的编审队伍。

几年来,本杂志的述评、专题笔谈、热点聚焦、学术思考、短篇论著、综述等栏目很受读者欢迎。“述评”栏更具总结性,导向性;“热点聚焦”栏是百花齐放的园地,从各个侧面探索共同关心的热点、难点;“学术思考”栏以百家争鸣的视角,提出问题,论证理论和临床实践中的真实案例;“短篇论著”栏是反映各地临床一线的经验 and 体会的共同园地;“病例报告”以经典个案形式在刊物上交流;“综述”则以约稿、组稿的方式追求高水平的概括。本杂志内容丰富、技术含量与学术水平高、信息量大、是一本学术严谨的科技期刊,深获作者、读者的信任。经考评认定自 1999 年起为“中国科技核心期刊”,2006 年被《美国化学文摘》(CA)收录,之后又加入“中国科学引文数据库”,2011 年再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》收录,其影响因子在逐年提升。本杂志也是国内外同行了解我国肝胆胰脾外科专业现状和发展趋势的首要 and 重要的资料来源和途径。

欢迎来稿,欢迎订阅。

中国标准连续出版物号:ISSN 1007-8118 CN 11-3884/R

邮发代号:82-857

刊期:月刊

定价:每期 18 元