

· 基础研究 ·

奥拉西坦对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用

关园¹, 关悦², 曾令达³, 徐芳¹, 李铁成^{1*}

(锦州医科大学:¹ 附属第三医院麻醉科,³ 解剖教研室,辽宁 锦州 121000;² 锦州市中心医院心血管内科,辽宁 锦州 121000)

【摘要】目的 研究奥拉西坦对心肌缺血/再灌注损伤(MI/RI)的保护作用及其机制。**方法** 32只大鼠依据随机数表法分为4组,每组8只:(1)假手术组;(2)MI/RI组;(3)低剂量组(奥拉西坦 30 mg/kg);(4)高剂量组(奥拉西坦 50 mg/kg)。低剂量组和高剂量组的16只大鼠手术前除正常饲养外,通过灌胃方式给予对应剂量的奥拉西坦,1次/d,连续7 d。结扎大鼠冠状动脉前降支,建立MI/RI模型。酶联免疫吸附测定大鼠血清中肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素-6(IL-6)和丙二醛(MDA)。测定心肌梗死面积百分比、心肌细胞凋亡率和Bcl-2/Bax比值。采用SPSS 21.0软件进行统计分析。组间比较采用单因素方差分析。**结果** 与MI/RI组比较,低剂量组和高剂量组大鼠的心肌梗死面积百分比(36.2%和13.6%和22.3%)、心肌细胞凋亡率(45.4%和30.6%和21.3%)、血清中CK-MB[(97.50±8.54)和(75.24±5.62)和(63.10±7.23) U/L]、LDH[(900.02±57.74)和(660.62±49.84)和(577.37±54.09) U/L]、MDA[(88.84±3.26)和(66.47±6.25)和(57.08±4.99) U/L]和IL-6[(186.39±10.18)和(153.34±6.81)和(143.31±9.08) pg/ml]含量均显著降低($P<0.05$),而SOD[(15.22±1.24)和(24.80±3.32)和(34.82±3.66) U/ml]和Bcl-2/Bax比值(0.19和0.47和1.16)显著增加($P<0.05$)。**结论** 奥拉西坦可能通过减轻氧化应激反应来抑制线粒体途径的细胞凋亡来保护MI/RI的心肌。

【关键词】 心肌缺血/再灌注损伤;奥拉西坦;氧化应激;细胞凋亡;线粒体途径

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.11.198

Protective role of oxiracetam in rats after myocardial ischemia reperfusion injury

GUAN Yuan¹, GUAN Yue², ZENG Ling-Da³, XU Fang¹, LI Tie-Cheng^{1*}

(¹Department of Anesthesiology, Third Affiliated Hospital, ³Department of Anatomy, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China; ²Department of Cardiology, Jinzhou Central Hospital, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China)

【Abstract】Objective To investigate the protective role of oxiracetam in rats after myocardial ischemia-reperfusion injury (MI/RI) and its underlying mechanism. **Methods** A total of 32 Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into 4 groups, with 8 rats in each group, that is, sham operation group (Sham group), MI/RI group, and low- and high-dose groups (30 and 50 mg/kg oxiracetam respectively). In addition to normal feeding before surgery, the rats from the two treatment groups were given the corresponding dose of oxiracetam by gavage for once per day for 7 consecutive days. Then the anterior descending coronary artery was ligated in the rats of the latter 3 groups to establish the MI/RI model. Serum contents of lactate creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), interleukin-6 (IL-6), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) were measured with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The percentage of myocardial infarction area, apoptosis rate of myocytes and the ratio of Bcl-2/Bax in myocardial tissue were measured and calculated. SPSS statistics 21.0 was used for statistical analysis. One-way ANOVA was employed for inter-group comparisons. **Results** The low- and high-dose groups had significantly lower percentage of myocardial infarction area (13.6% vs 22.3% vs 36.2%), apoptosis rate of myocytes (30.6% vs 21.3% vs 45.4%), and serum contents of CK-MB [(75.24±5.62) vs (63.10±7.23) vs (97.50±8.54) U/L], LDH [(660.62±49.84) vs (577.37±54.09) vs (900.02±57.74) U/L], MDA [(66.47±6.25) vs (57.08±4.99) vs (88.84±3.26) U/L] and IL-6 [(153.34±6.81) vs (143.31±9.08) vs (186.39±10.18) pg/ml], but obviously elevated serum SOD content [(24.80±3.32) vs (34.82±3.66) vs (15.22±1.24) U/ml] and Bcl-2/Bax ratio (0.47 vs 1.16 vs 0.19) when compared with the MI/RI group (all $P<0.05$). **Conclusion** Oxiracetam can protect MI/RI by attenuating oxidant stress response and suppressing mitochondrial pathway of apoptosis.

收稿日期: 2019-12-23; 接受日期: 2020-02-06

基金项目: 辽宁省自然科学基金(20170540372)

通信作者: 李铁成, E-mail: litiecheng777@163.com

【Key words】 myocardial ischemia / reperfusion injury; oxiracetam; oxidative stress; apoptosis, mitochondrial pathway

This work was supported by the Natural Science Foundation of Liaoning Province(20170540372).

Corresponding author: LI Tie-Cheng, E-mail: litiecheng777@163.com

心肌缺血/再灌注损伤 (myocardial ischemia/reperfusion, MI/RI) 是一个复杂的病理生理过程, 其中涉及到多种信号通路和多种氧化应激反应^[1]。近些年实验研究证实, MI/RI 的发生机制与氧化应激反应、炎症反应和能量代谢障碍均有密切关系, 且细胞凋亡在 MI/RI 的整个过程中一直存在^[2]。奥拉西坦 (oxiracetam) 是一种环状羟基-氨基丁酸衍生物, 与吡拉西坦类似, 可作为认知增强剂改善中枢神经系统疾病^[3]。奥拉西坦进入体内后可迅速被分解, 其产物能促进组织合成大量的磷酰乙醇胺和磷酰胆碱, 进而抑制磷脂分解, 维持线粒体稳定^[4]。有研究表明, 奥拉西坦还可以增强乙酰胆碱的释放和转运、加强活性氧自由基清除^[5]、抑制氧化应激反应及细胞凋亡^[6]。奥拉西坦的药理特性决定其可以对抗由于电休克、缺氧等情况造成的学习行为或记忆损害^[7]。同时有研究表明, 奥拉西坦可以重建未损伤的组织结构, 减轻及保护脑组织的缺血/再灌注损伤^[8]。本研究从细胞凋亡的角度, 探讨奥拉西坦对 MI/RI 的作用, 并且初步分析其机制, 以丰富奥拉西坦的器官保护作用, 为其临床应用夯实基础。

1 材料与方法

1.1 材料与设备

SD 大鼠 32 只, 雌雄不限, 体质量 230~260 g, 由锦州医科大学实验动物中心提供。奥拉西坦胶囊 (石药集团欧意药业有限公司, 中国石家庄); 氯化硝基四氮唑蓝 (nitroblue tetrazolium, NBT) (Amresco 公司, 美国); Bcl-2、Bax、 β -actin 一抗和二抗 (Proteintech 公司, 美国); BCA 法蛋白检测试剂盒、显影剂 (北京鼎国生物有限公司, 中国北京); 原位末端标记法 (terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick, TUNEL) 检测、核蛋白提取试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, 中国上海); 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 中国南京); 肌酸激酶同工酶 MB (creatine kinase isoenzyme MB, CK-MB)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 含量检测试剂盒 (上海酶联生科技技术有限公司, 中国上海)。超声波细胞破碎仪 (SONICS 公司, 美国); 切片机、烤片机、生物显微镜 (LEICA, 德国); 呼吸机、

心电监护仪 (成都泰盟公司, 中国成都); 垂直电泳系统、化学发光凝胶成像 (国美伯乐); 高速冷冻离心机 (Sigma 公司, 德国)。

1.2 方法

1.2.1 分组与给药 32 只大鼠依据随机数表法分为 4 组, 每组 8 只: (1) 假手术组; (2) MI/RI 组; (3) 低剂量组 (奥拉西坦 30 mg/kg); (4) 高剂量组 (奥拉西坦 50 mg/kg)。手术前均正常饲养, 低剂量组和高剂量组的 16 只大鼠除正常饲养外, 通过灌胃方式给予对应剂量的奥拉西坦, 1 次/d, 连续 7 d。

大鼠手术前 1 天晚上开始禁食不禁饮, 麻醉后固定大鼠, 进行气管插管, 连接呼吸机, 监测心电图。在大鼠胸骨左缘 3、4 肋间钝性分离组织, 开胸后充分显露心脏, 剔除心包, 找到左冠状动脉前降支。假手术组仅需要用 5-0 无损伤缝合线做穿线处理; MI/RI 组、低剂量组和高剂量组用 5-0 无损伤缝合线在左冠状动脉前降支结扎, 使心电图 ST-T 抬高, 放松后 ST-T 回落 50% 标志造模成功。MI/RI 组、低剂量组和高剂量组均结扎 30 min, 再灌注 60 min。

1.2.2 酶联免疫吸附测定 术后立即在各组大鼠右心房取血, 静止, 离心, 吸取上层血清, 分别标记并存放在 -80℃ 冰箱中。待所有血清备好后, 依照试剂盒说明书检测各组大鼠血清中 SOD、MDA、LDH、CK-MB、IL-6 的含量。

1.2.3 NBT 染色 取血后每组随机选取 3 只大鼠, 将心脏取下后去除心房及右心室, 放入 -20℃ 冰箱速冻 1 h, 待组织稍硬后取出, 将心室切成等厚的 5 片, 放入预配置的 0.1% NBT 中, 37℃ 恒温水浴染色。正常心肌是 NBT 着色部分, 显示成暗紫色; NBT 不着色部分是梗死心肌, 显示成红色或苍白色。以此辨别梗死区与非梗死区心肌。心肌梗死面积百分比 = 梗死心肌面积 / 心肌总面积 $\times 100\%$ 。

1.2.4 TUNEL 染色 每组取 5 只大鼠, 取部分心肌组织, 置于 4% 多聚甲醛液, 制作成石蜡切片。TUNEL 染色时, 2 次脱蜡、浸泡复水、磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 漂洗、孵育, DAB 避光显色, 苏木素复染, 在生物显微镜下拍照。在每张切片中随机选取 10 个视野, 计数。心肌细胞凋亡率 = 凋亡细胞个数 / 所有细胞个数 $\times 100\%$ 。

1.2.5 蛋白表达的检测 每组取 5 只大鼠, 取部分心肌组织提取核蛋白。通过 BCA 试剂盒来检测

蛋白浓度,制作蛋白样品。电泳、转膜、BSA 封闭、洗膜。切割后分别和制备的 Bcl-2 (1 : 2 000)、Bax (1 : 1 000)和 β -actin (1 : 5 000) 一抗充分混匀,孵育过夜。洗膜,杂交,再次洗膜。加入 ECL 显色后,检测电泳条带。Bcl-2/Bax 比值的变化是细胞凋亡水平的标志。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组大鼠血清 LDH 和 CK-MB 含量比较

与假手术组相比,MI/RI 组大鼠血清中 LDH 和 CK-MB 含量显著增加 ($P < 0.05$);与 MI/RI 组相比,低剂量组和高剂量组大鼠血清中 LDH 和 CK-MB 含量显著降低 ($P < 0.05$;表 1)。

表 1 4 组大鼠血清 LDH 和 CK-MB 含量比较

Table 1 Comparison of serum LDH and CK-MB between four groups (n=8, U/L, $\bar{x} \pm s$)		
Group	LDH	CK-MB
Sham	310.18 $\pm$ 25.98	35.43 $\pm$ 4.80
MI/RI	900.02 $\pm$ 57.74*	97.50 $\pm$ 8.54*
Low dose	660.62 $\pm$ 49.84#	75.24 $\pm$ 5.62#
High dose	577.37 $\pm$ 54.09#	63.10 $\pm$ 7.23#

LDH: lactate dehydrogenase; CK-MB: creatine kinase isoenzyme-MB; MI/RI: myocardial ischemia/reperfusion injury. Compared with sham group, * $P < 0.05$; compared with MI/RI group, # $P < 0.05$.

2.2 4 组大鼠心肌梗死面积比较

假手术组均染成暗紫色,没有发生心肌梗死。与假手术组相比,MI/RI 组大鼠心肌梗死面积百分比显著增加 (36.2%和 0.0%, $P < 0.05$);与 MI/RI 组相比,低剂量组和高剂量组大鼠心肌梗死面积百分比显著降低 (36.2%和 13.6%和 22.3%, $P < 0.05$;图 1)。

2.3 4 组大鼠心肌细胞凋亡比较

与假手术组相比,MI/RI 组大鼠心肌细胞凋亡率显著增加 (45.4%和 7.9%, $P < 0.05$);与 MI/RI 组相比,低剂量组和高剂量组大鼠心肌细胞凋亡率显著降低 (45.4%和 30.6%和 21.3%, $P < 0.05$;图 2)。

2.4 4 组大鼠血清 IL-6、SOD、MDA 含量比较

与假手术组比较,MI/RI 组血清中 IL-6 和 MAD 含量显著增加 ($P < 0.05$),而 SOD 显著减少 ($P < 0.05$);与 MI/RI 组比较,低剂量组和高剂量组大鼠血清中 IL-6 和 MAD 含量显著降低 ($P < 0.05$),而 SOD 显著增加 ($P < 0.05$;表 2)。

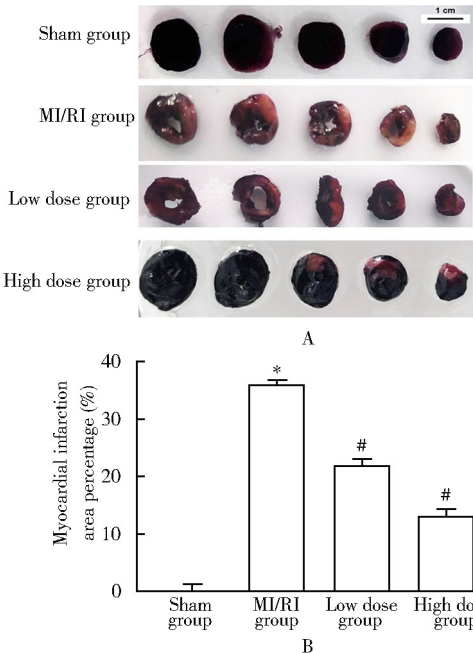


图 1 4 组大鼠心肌梗死面积比较

Figure 1 Comparison of myocardial infarction area between four groups (n=3)
A: NBT staining; B: quantitative analysis results. NBT: nitroblue tetrazolium; MI/RI: myocardial ischemia/reperfusion injury. Compared with sham group, * $P < 0.05$; compared with MI/RI group, # $P < 0.05$.

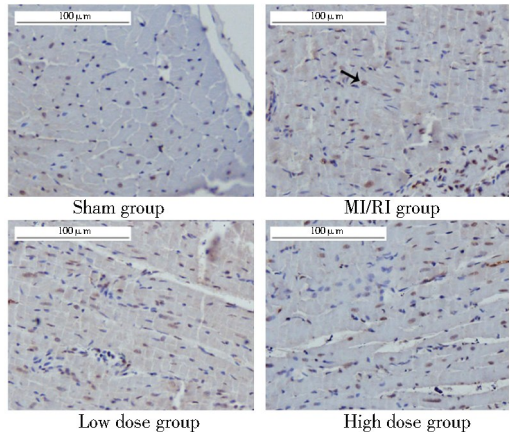


图 2 4 组大鼠心肌细胞凋亡比较

Figure 2 Comparison of cardiomyocyte apoptosis between four groups (n=5)
A: TUNEL staining; B: quantitative analysis results. TUNEL: terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick; MI/RI: myocardial ischemia/reperfusion injury. Compared with sham group, * $P < 0.05$; compared with MI/RI group, # $P < 0.05$.

表 2 4 组大鼠血清 IL-6、SOD、MDA 含量比较

Table 2 Comparison of IL-6, SOD and MDA between

four groups

(n=8, $\bar{x}\pm s$)

Group	SOD (U/ml)	MDA (U/L)	IL-6 (pg/ml)
Sham	48.79 $\pm$ 3.27	40.27 $\pm$ 2.80	100.21 $\pm$ 9.68
MI/RI	15.22 $\pm$ 1.24 [*]	88.84 $\pm$ 3.26 [*]	186.39 $\pm$ 10.18 [*]
Low dose	24.80 $\pm$ 3.32 [#]	66.47 $\pm$ 6.25 [#]	153.34 $\pm$ 6.81 [#]
High dose	34.82 $\pm$ 3.66 [#]	57.08 $\pm$ 4.99 [#]	143.31 $\pm$ 9.08 [#]

SOD: superoxide dismutase; MDA: malondialdehyde; IL-6: interleukin-6; MI/RI: myocardial ischemia/reperfusion injury. Compared with sham group, ^{*}P<0.05; compared with MI/RI group, [#]P<0.05.

2.5 4 组大鼠心肌组织 Bcl-2/Bax 比值比较

与假手术组比较,MI/RI 组大鼠的 Bcl-2/Bax 比值显著下降(0.19 和 1.96, $P<0.05$);与 MI/RI 组比较,低剂量组和高剂量组大鼠的 Bcl-2/Bax 比值显著上升(0.19 和 0.47 和 1.16, $P<0.05$;图 3)。

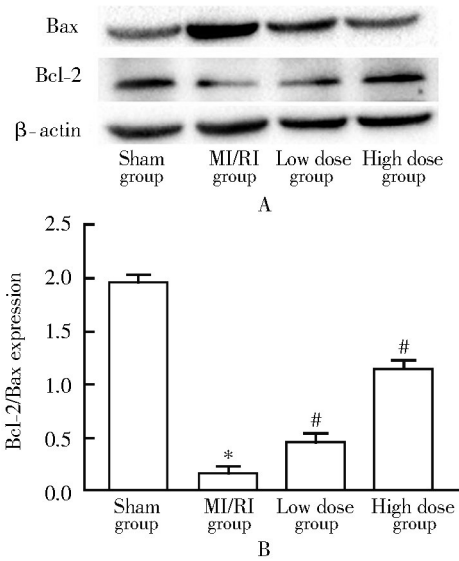


图 3 4 组大鼠心肌组织 Bcl-2/Bax 比值比较

Figure 3 Comparison of Bcl-2/Bax between four groups (n=5)

A: Bax and Bcl-2 staining; B: quantitative analysis results. MI/RI: myocardial ischemia/reperfusion injury. Compared with sham group,

^{*}P<0.05; compared with MI/RI group, [#]P<0.05.

3 讨论

早期的急性心肌梗死患者,往往可以通过药物、手术及经皮冠状动脉介入术等方法恢复血管再通、缩小梗死面积,从而降低心脏不良预后^[9]。但急性心肌梗死患者在恢复有效灌注后,反而会骤然增加心肌损伤^[10],甚至不可逆^[11],即 MI/RI^[12]。线粒体会产生活性氧自由基(oxygen free radical,OFR),这是一类具有超高生物学活性的含氧化合物^[13]。当组织发生缺氧时,线粒体会迅速生成大量 OFR,超高水平的 OFR 会对核酸、蛋白分子产生氧化作用,

导致细胞膜结构改变和功能障碍,这种现象被称为氧化应激。在发生氧化应激反应时,大量的活性氧与线粒体 DNA 直接接触,可以使 DNA 双链断裂或丢失,DNA 损伤后可以直接激活 Bcl-2 家族的促凋亡蛋白在线粒体膜表达,导致内源性细胞凋亡诱发一系列炎症反应^[14]。Bcl-2/Bax 比值是决定细胞是否凋亡的关键^[15]。

本研究中采用结扎冠状动脉前降支的方法建立了大鼠 MI/RI 模型,结果表明,与假手术组相比,MI/RI 组心肌梗死面积百分比、心肌细胞凋亡率、血清中 CK-MB、LDH、MDA 和 IL-6 含量均显著增加,而 SOD 和 Bcl-2/Bax 比值显著减少。可以看出,缺血细胞的线粒体膜稳定性及氧自由基清除能力下降,心肌存在炎症反应、氧化应激反应和细胞凋亡。本研究结果表明,经过奥拉西坦预处理的大鼠发生 MI/RI 时,心肌梗死面积百分比、心肌细胞凋亡率、血清中 CK-MB、LDH、MDA 和 IL-6 含量均显著降低,而 SOD 和 Bcl-2/Bax 比值显著增加,提示奥拉西坦对 MI/RI 具有一定的保护作用。

综上所述,奥拉西坦可促进活性氧自由基清除,维持线粒体膜稳定,下调氧化应激反应水平,抑制线粒体途径的细胞凋亡,降低炎症反应。

【参考文献】

[1] 孟庆莉,顾红燕,王淑梅,等. 柿叶提取物通过 MAPK/ERK1/2 通路减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(12): 1233-1238. DOI: 10.3969/j.issn.16714695.2019.12.001.

Meng QL, Gu HY, Wang SM, et al. Persimmon leaf extract alleviates myocardial ischemia reperfusion injury through MAPK/ERK1/2 pathway[J]. J Clin Exp Med, 2019, 18(12): 1233-1238. DOI: 10.3969/j.issn.16714695.2019.12.001.

[2] Chen K, Li G, Geng F, et al. Berberine reduces ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis via activating AMPK and P13K-Akt signaling in diabetic rats [J]. Apoptosis, 2016, 19(54): 946-957. DOI: 10.1007/s10495-014-0977-0.

[3] Wang J, Sun RH, Li ZZ, et al. Combined bone marrow stromal cells and oxiracetam treatments ameliorates acute cerebral ischemia-reperfusion injury through TRPC6[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2019, 51(8): 767-777. DOI: 10.1093/abbs/gmz-059.

[4] Yao XL, Yao ZH, Li L, et al. Oxiracetam can improve cognitive impairment after chronic cerebral hypoperfusion in rats [J]. Psychiatry Res, 2016, 246: 284-292. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.10.006.

[5] Wang CY, Li F, Guan Y, et al. Bone marrow stromal cells combined with oxiracetam influences the expression of B-cell lymphoma 2 in rats with ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(10): 2591-2597. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.035.

- [6] 于海燕, 闵连秋, 王东玉, 等. 奥拉西坦对癫痫模型大鼠的治疗效果及对大鼠 Caspase-3 Hcy 水平的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(2): 117-123. DOI: 10.12083/SYSJ. 2019.02.024.
- Yu HY, Min LQ, Wang DY, *et al.* Therapeutic effect of oxiracetam on epileptic model rats and its effect on the level of caspase-3 Hcy in rats[J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2019, 22(2): 117-123. DOI: 10.12083/SYSJ. 2019.02.024.
- [7] Sun ML, Shi DM, Yin HN, *et al.* Quantitative EEG and event-related potential P300 analysis oxiracetam injection curative effect in the treatment of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2018, 36(2): 158-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.10019391.2018.02.022.
- [8] 宗艳杰. 高血压脑出血患者应用奥拉西坦治疗的临床应用分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(6): 144-145.
- Zong YJ. Clinical application analysis of oxetam in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Guide China Med, 2017, 15(6): 144-145.
- [9] Nguyen TL, Phan J, Hee L, *et al.* High-sensitivity troponin T predicts infarct scar characteristics and adverse left ventricular function by cardiac magnetic resonance imaging early after reper-fused acute myocardial infarction[J]. Am Heart J, 2015, 170(4): 715-725. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.06.022.
- [10] 徐帅, 赵翠萍. 经皮冠状动脉介入术后相关心肌损伤及前列地尔在其治疗中的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(6): 473-476. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403. 2017.06.111.
- Xu S, Zhao CP. Advances in myocardial injury associated with percutaneous coronary intervention and the treatment of prostadil[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(6): 473-476. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.06.111.
- [11] Shang J, Gao ZY, Zhang LY, *et al.* Over-expression of JAZF1 promotes cardiac microvascular endothelial cell proliferation and angiogenesis *via* activation of the Akt signaling pathway in rats with myocardial ischemia-reperfusion[J]. Cell Cycle, 2019, 18(14): 1691-1693. DOI: 10.1080/15384101.2019.1629774.
- [12] Schiøtz PO, Kruhøffer M, Ebbesen P, *et al.* 166 Mast cell activation and oxidative stress may be key factors in pulmonary destruction in cystic fibrosis[J]. J Cystic Fibrosis, 2006, 5(7): 538-538. DOI: 10.1016/S1569-1993(06)80148-7.
- [13] Santos JH, Hunakova L, Chen Y, *et al.* Cell sorting experiments link persistent mitochondrial DNA damage with loss of mitochondrial membrane potential and apoptotic cell death[J]. J Biol Chem, 2002, 278(3): 1728-1734. DOI: 10.1074/jbc.M20875-2200.
- [14] Soumya RS, Prathapan A, Raj PS, *et al.* Selenium incorporated guar gum nanoparticles safeguard mitochondrial bioenergetics during ischemia reperfusion injury in H9c2 cardiac cells[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 107(PtA): 245-260. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.172.
- [15] Yang Y, Zong MM, Xu W, *et al.* Natural pyrethrins induces apoptosis in human hepatocyte cells *via* Bax-and Bcl-2-mediated mitochondrial pathway[J]. Chem Biol Interact, 2017, 262(6): 38-45. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.12.006.

(编辑: 吕青远)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期,提高学术成果的传播和利用价值,争取科研成果的首发权,《中华老年多器官疾病杂志》已启用优先数字出版(online first)平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时,印刷版一经确定卷、期、页码,将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的,请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址,以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者,请投稿时特别说明。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn