

人参皂苷 Rg1 对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠海马 p-ERK1/2 与 p-JNK 表达的影响

王巧云¹ 刘 凤² 吴峰阶³ 李金莲¹

摘要 **目的** 探讨人参皂苷 Rg1 抗脑缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤大鼠海马神经元凋亡的可能机制。**方法** 成年健康雌性 SD 大鼠 120 只随机分为脑缺血再灌注模型组(模型组)、人参皂苷 Rg1 低(10 mg/kg)、中(20 mg/kg)、高剂量(40 mg/kg)组及假手术组,每组 18 只。各组均腹腔注射给药,假手术组及模型组腹腔注射等量生理盐水,每天 1 次,连续 7 天,末次给药后 30 min,大鼠右侧大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)2 h 再灌注 24 h 制备 I/R 模型。以 Longa EZ 法评定神经功能,尼氏染色、TUNEL 染色观察海马锥体神经细胞的损伤情况,并计算神经细胞凋亡率。采用 Western blot 法检测细胞外信号调节蛋白激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)及磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶 1/2(phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2, p-ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)及磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(phosphorylated c-Jun N-terminal kinases, p-JNK)表达。**结果** 与假手术组比较,模型组神经功能评分、细胞凋亡率、p-JNK、p-ERK1/2 蛋白表达升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),锥体细胞存活数减少($P < 0.01$);与模型组比较,人参皂苷 Rg1 各剂量组神经功能评分、细胞凋亡率降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),人参皂苷 Rg1 中、高剂量组大鼠锥体细胞存活数增加,海马 CA₁ 区 p-JNK 蛋白表达降低, p-ERK1/2 表达升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。假手术组海马 CA₁ 区有 3~4 层锥体细胞,排列整齐、紧密,高倍镜下细胞核大而圆,有 1~2 个核仁。脑组织缺血损伤后,海马区神经细胞受损严重,CA₁ 区失去正常结构,细胞排列散乱,细胞数量减少。部分神经元皱缩,核固缩、深染,呈三角形、长条形、梭形或不规则形,核染色聚集,核仁不清晰。与人参皂苷 Rg1 低剂量组比较,人参皂苷 Rg1 中、高剂量组神经功能评分、细胞凋亡率及 p-JNK 蛋白表达降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),锥体细胞存活数增加, p-ERK1/2 表达升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。人参皂苷 Rg1 中、高剂量能够改善缺血神经细胞形态,减少神经细胞的丢失,其中,高剂量组作用强于低剂量组。JNK 蛋白条带分为两个亚带, JNK1 是分子量为 46 kD 的蛋白, JNK2 分子量为 54 kD。ERK 蛋白条带也分为两个亚带, ERK1 是分子量为 44 kD 的蛋白, ERK2 分子量为 42 kD 的蛋白。**结论** 人参皂苷 Rg1 对 I/R 大鼠的保护作用与抑制海马神经元凋亡,调节 p-JNK 及 p-ERK1/2 表达水平有关。

关键词 人参皂苷 Rg1; 脑缺血再灌注; 细胞凋亡; 细胞外信号调节蛋白激酶 1/2; c-Jun 氨基末端激酶

Effects of Ginsenoside Rg1 on the Expressions of p-ERK1/2 and p-JNK in Local Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury Rats WANG Qiao-yun¹, LIU Feng², WU Feng-jie³, and LI Jin-lian¹ 1 College of Basic Medicine, Binzhou Medical College, Shandong (264003), China; 2 Nursing College, Binzhou Medical College, Shandong (264003), China; 3 College of Clinical Medicine, Binzhou Medical College, Shandong (264003), China

ABSTRACT **Objective** To study the possible anti-apoptotic mechanism of ginsenoside Rg1 on the apoptosis of hippocampal neuron after cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury rats. **Methods** Totally 120 healthy male adult SD rats were randomly divided into the cerebral I/R model group (the model group), the low dose ginsenoside Rg1 group (10 mg/kg), the middle dose ginsenoside Rg1 group (20 mg/kg), the high dose ginsenoside Rg1 group (40 mg/kg), and the sham-operation group, 18 in

基金项目:山东省高等学校科技计划项目(No.J09LF64);山东省高等学校优秀青年教师国内访问学者项目(No.2009GN003)

作者单位:1.滨州医学院基础学院(山东烟台 264003);2.滨州医学院护理学院(山东烟台 264003);3.滨州医学院临床学院(山东烟台 264003)

通讯作者:王巧云, Tel:0535-6913240, E-mail:wqy196911@163.com

each group. Rats received medication by peritoneal injection. Equal volume of normal saline was peritoneally injected to rats in the sham-operation group and the model group, once daily, for 7 successive days. The cerebral I/R injury model was prepared by 2-h middle cerebral artery occlusion (MCAO) followed by 24-h reperfusion. Rats in the sham-operation group received the same surgical procedure without the carotid arteries occluded. The neurofunction was assessed using Longa EZ method. The injury of hippocampal pyramidal cells was observed by Nissl staining and TUNEL assay. The nerve cell apoptosis rate was calculated. The protein expression levels of extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2 (p-ERK1/2), c-Jun N-terminal kinases (JNK), and phosphorylated c-Jun N-terminal kinase (p-JNK) were detected using Western blot. Results Compared with the sham-operation group, the score of neurofunction, the apoptosis rate, the expression levels of p-JNK and p-ERK1/2 increased, the survived number of pyramidal cells decreased in the model group ($P < 0.05, P < 0.01$). Compared with the model group, the score of neurofunction and the apoptosis rate decreased in each ginsenoside Rg1 group ($P < 0.05, P < 0.01$). The survived number of pyramidal cells increased in the high and middle dose ginsenoside Rg1 groups, the expression of p-JNK in the hippocampal CA₁ region decreased, and the expression level of p-ERK1/2 increased ($P < 0.05, P < 0.01$). Compared with the low dose ginsenoside Rg1 group, the score of neurofunction, the apoptosis rate, the p-JNK protein expression decreased, the survived number of pyramidal cells increased, the expression of p-ERK1/2 increased in the high and middle dose ginsenoside Rg1 groups ($P < 0.05, P < 0.01$). Three to four layers of pyramidal cells were arranged tightly and compactly in the hippocampal CA₁ region of the sham-operation group. The nucleus was big and round under high power lens, with 1–2 kernel. After cerebral I/R injury, the hippocampal nerve cells were severely injured. Normal structure was lost in the CA₁ region, with disarranged cell line and reduced cell amount. Partial neurons were shrunken, and the kernel was condensed and darkenedly stained. They were in triangular, long strip, fusiform, or irregular shape. The staining of nucleus was clustered and the kernel was not clear. Ginsenoside Rg1 (20 and 40 mg/kg) could improve the morphology of ischemic nerve cells, reduce their loss. Of them, stronger effects were shown in the high dose ginsenoside Rg1 group than in the middle dose ginsenoside Rg1 group. The JNK protein band was divided into two subzones, JNK1 (46 kD) and JNK2 (54 kD). ERK protein band was also divided into two subzones, ERK1 (44 kD) and ERK2 (42 kD). Conclusion The protective effect of ginsenoside Rg1 on cerebral I/R injury was correlated with inhibiting the apoptosis of hippocampal neurons, regulating the expression levels of p-ERK1/2 and p-JNK.

KEYWORDS ginsenoside Rg1; cerebral ischemia/reperfusion injury; cell apoptosis; phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2; phosphorylated c-Jun N-terminal kinase

神经细胞缺血再灌注 (ischemia reperfusion, I/R) 损伤导致细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinases, JNK) 激活, ERK1/2 的激活保护神经细胞免受 I/R 损伤, 而 JNK 激活导致神经细胞凋亡, ERK1/2 与 JNK 通路间的动态平衡影响细胞的凋亡^[1]。人参皂苷 Rg1 能通过抑制细胞凋亡对脑 I/R 发挥保护作用, 但其抗凋亡的机制还不十分清楚^[2]。研究证明, 人参皂苷 Rg1 对脑缺血再灌注后大鼠海马 CA₁ 区神经元保护作用与抑制脑组织内 p-JNK 表达有关^[3]。同时, 人参皂苷 Rg1 亦可通过阻断 JNK 细胞

凋亡通路激活而减少 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的小鼠黑质神经元凋亡^[4]。人参皂苷 Rg1 是否可通过影响 ERK1/2 与 JNK 通路间的动态平衡、抑制神经元凋亡从而保护脑 I/R, 尚未见报道。因此, 本研究拟建立脑 I/R 大鼠模型, 从 p-ERK1/2 与 p-JNK 蛋白表达的变化, 观察人参皂苷 Rg1 抗细胞凋亡发挥脑保护作用的可能机制。

材料与方法

1 动物 清洁级成年健康雄性 SD 大鼠, 月龄 3 个月, 体重 250 ~ 280 g, 北京维通利华实验动物技术

有限公司提供,合格证号:SCXK(京)20060009,SPF 级环境适应性饲养 7 天。

2 药物 人参皂苷 Rg1(南京泽朗医药科技有限公司,纯度为 98%,以 DMSO 溶解,批号:ZL201003)。

3 试剂及仪器 In Situ Cell Detection Kit, POD 试剂盒,为德国宝灵曼公司产品;兔抗鼠 ERK/2、p-ERK/2、JNK、p-JNK 一抗为 cell science technology 产品,批号:p27361;辣根过氧化物酶标记羊抗兔 IgG 二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司,批号:201004;ECL 免疫印迹检测试剂购自北京普利莱公司,批号:200912;其他为市售分析纯。CM1850 恒冷箱冰冻切片仪(德国 LEICA 公司);IX71 倒置相差显微镜(Olympus,日本);TG16MW-台式离心机(赫西仪器,中国);凝胶成像仪(Bio-Rad 公司,美国);LAS-3000ECL 成像系统(FUJIFILM,日本)。

4 分组、模型制备及干预方法 将大鼠随机分为脑缺血再灌注模型组(模型组),人参皂苷 Rg1 组低(10 mg/kg)、中(20 mg/kg)及高剂量(40 mg/kg)组,假手术组,每组 18 只,各组均腹腔注射给药,假手术组及模型组腹腔注射等量生理盐水,每天 1 次,连续 7 天,末次给药后 30 min 制备脑 I/R 模型。参照 Longa EZ 等^[5]建立大鼠右侧大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型。颈纵向切口,分离右侧颈总动脉(common carotid artery, CCA),颈内动脉(internal carotid artery, ICA)和颈外动脉(external carotid artery, ECA)。在 ECA 发出约 0.8 cm 处结扎,于 CCA 近心端夹一动脉夹,在 ECA 结扎处与分叉处之间做一直径约 2 mm 的“V”形切口,将尼龙线(内径为 0.26 mm,顶端制成直径为 0.34 mm 的光滑圆球)自切口处经颈内、颈外动脉分叉部进入颈内动脉,插入深度约(18.5±0.5)mm 至微感阻力,使尼龙线头端通过 MCA 起始处,到达较细的大脑前动脉,此时即实现右侧大脑中动脉的血流阻塞,结扎 ICA 以固定尼龙线和防止出血,逐层缝合。缺血 2 h,拔出尼龙线至 CCA,再灌注 24 h。术中术后室温控制在 23~25℃,以电热毯保暖以保持大鼠直肠体温在(37.0±0.5)℃。手术前后常规饲养,室温 23~25℃,自由饮食。纳入成功的 I/R 动物模型 72 只(30 只不成功的动物剔除)。假手术组仅把尼龙线插入 CCA 中 1~2 cm,不达到大脑中动脉位置。

5 检测指标及方法

5.1 神经功能评分 大鼠苏醒后,放回鼠笼,自由饮食,I/R 后 4 h 及 24 h 采用 Longa EZ 法^[5]记录

大鼠神经功能评分:0 分,无功能障碍;1 分,不能伸展左侧前肢;2 分,向左侧旋转;3 分,向左侧倾倒;4 分,无自主活动伴意识抑制;5 级,死亡。取 4 h 评分为 1~3 分的大鼠为实验用鼠。术后 24 h 每组随机选取 6 只动物用于神经功能评分。

5.2 锥体细胞存活数及凋亡率检测 常规石蜡包埋,在海马区做 5 μm 脑切片,尼氏染色。每只大鼠取位置大致相同的脑片,每张脑片在 400 倍光镜下随机测海马 CA₁ 区 5 个视野的锥体细胞数,取平均值,进行统计学分析。以锥体细胞存活数作为观察指标,观察药物的保护作用。

每组随机选取 6 只动物采用 TUNEL 法^[6]检测锥体细胞凋亡率。戊巴比妥麻醉(100 mg/kg,腹腔注射),依次剪开皮肤,胸腔,充分暴露心脏,剪开左侧心尖部,以灌注针朝主动脉方向插入,止血钳夹闭,于右心耳下部剪开右心房,缓慢推注生理盐水 100 mL,至流出液变清,换用 4% 多聚甲醛 PBS 液继续缓慢推注 200 mL,至动物全身僵硬,肝脏发白为止,然后断头取脑,用刀片切去前部端脑和后部小脑,放入 10% 甲醛继续固定。病理切片处理同上。凋亡细胞结果判定:胞核中有棕黄色颗粒者为阳性细胞,即凋亡细胞。计数方法:每张切片取 5 个不重复高倍视野,每个视野计数阳性细胞占总细胞的比例,取平均值代表该切片阳性细胞率。

5.3 p-JNK、p-ERK1/2 蛋白表达检测 采用 Western blot 法。每组取 6 只 I/R 大鼠,迅速断头取出右侧海马分别置于液氮冻存,-80℃冰箱保存,分别进行 p-JNK、p-ERK1/2 蛋白含量检测。取冷冻脑组织,加入 RIPA 裂解缓冲液,用玻璃匀浆器匀浆,冰上裂解 30 min;12 000 r/min 4℃离心 20 min,收集上清。取少量上清以 BCA 法定量蛋白浓度,调整蛋白含量为 50 μg/30 μL,后加入 loading buffer,煮沸 10 min,冷却分装,置于低温冰箱保存,按实验室常规上样、电泳、转膜后,加入 5% TBST-BSA 中 37℃封闭 2 h。加入一抗(兔抗鼠 ERK1/2、P-ERK1/2、JNK、P-JNK,稀释度为 1:1 000)37℃摇床孵育 2 h,0.1% TBS-T 洗膜,10 min/次×3;二抗(辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 抗体,稀释度为 1:1 000)37℃摇床孵育 0.5 h,0.1% TBS-T(pH 7.5)洗膜 10 min/次×3 次;加入 ECL 免疫印迹检测试剂,以 ECL 成像系统拍照,以 Quantity One 图像分析软件进行灰度分析。ERK1/2 和 JNK 磷酸化水平的表示方法:由 Quantity One 图像分析软件分析得出磷酸化及总 ERK1/2、JNK 光片上的灰度值。首先分别计算

出 ERK1/2、JNK 磷酸化与总灰度值的比值,以假手术组的比值作为 1,其余各组值与假手术组值相比,用所得值表示二者磷酸化水平。蛋白表达量的表示方法:对总 ERK1/2、JNK 和相应的 GAPDH 条带灰度进行分析,以 GAPDH 为内参,以假手术组的蛋白表达量为 1,计算各组蛋白相对表达量。

6 统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计学软件,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间差异比较用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠神经功能评分、锥体细胞存活数及神经细胞凋亡率比较(表 1,图 1) 与假手术组比较,模型组神经功能评分及细胞凋亡率升高($P < 0.01$),CA₁ 区锥体细胞存活数减少($P < 0.01$);与模型组比较,人参皂苷 Rg1 各剂量组神经功能评分及细胞凋亡率降低($P < 0.05, P < 0.01$),人参皂苷 Rg1 中、高剂量组锥体细胞存活数增加($P < 0.05, P < 0.01$);与人参皂苷 Rg1 低剂量组比较,人参皂苷 Rg1 中、高剂量

组神经功能评分及细胞凋亡率降低($P < 0.05, P < 0.01$),锥体细胞存活数增加($P < 0.05, P < 0.01$)。假手术组海马 CA₁ 区有 3~4 层锥体细胞,排列整齐、紧密,高倍镜下细胞核大而圆,有 1~2 个核仁。脑组织缺血损伤后,海马区神经细胞受损严重,CA₁ 区失去正常结构,细胞排列散乱,细胞数量减少。部分神经元皱缩,核固缩、深染,呈三角形、长条形、梭形或不规则形,核染色质聚集,核仁不清晰。人参皂苷 Rg1 (中、高剂量组)缺血神经细胞形态改善,其中,高剂量组优于低剂量组。

表 1 各组大鼠神经功能评分、CA₁ 区锥体细胞存活数及神经细胞凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (mg/kg)	神经功能评分(分)	锥体细胞存活数	凋亡率 (%)
假手术	6	—	0.00±0.00**	67.0±6.0**	2.4±0.3**
模型	6	—	2.60±0.50	23.0±3.0	47.2±1.5
人参皂苷 Rg1 低剂量	6	10	2.24±0.30*	31.0±4.0	38.1±1.2*
中剂量	6	20	1.85±0.17*△	43.0±4.0**△	29.6±1.0**△
高剂量	6	40	1.40±0.12*△△	47.0±7.0**△△	31.1±1.4**△

注:与模型组比较, * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$;与人参皂苷 Rg1 低剂量组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$;下表同

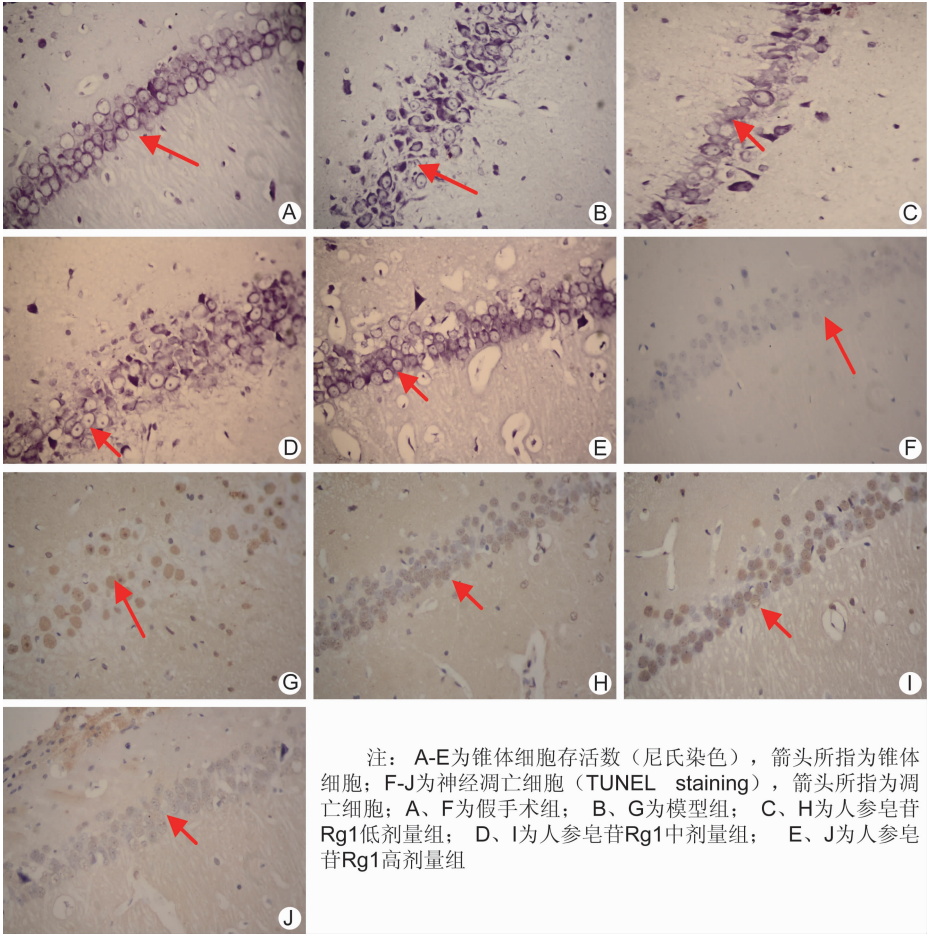
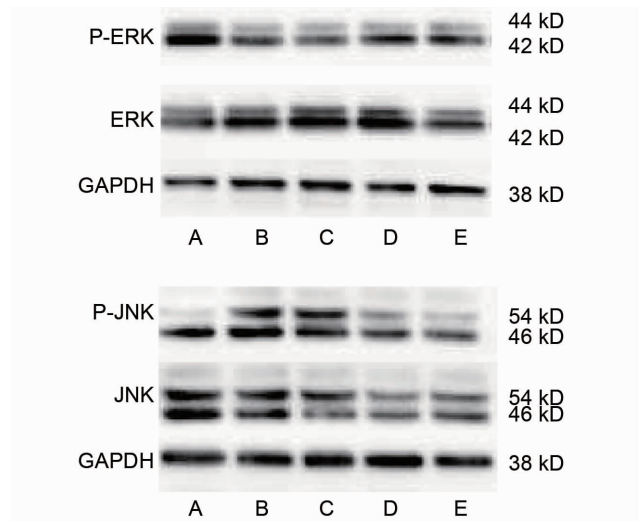


图 1 各组海马 CA₁ 区锥体细胞及凋亡细胞结果 (×400)

2 各组大鼠海马 p-JNK、p-ERK1/2 蛋白表达比较(表 2,图 2) 与假手术组比较,模型组大鼠大脑海马 CA₁ 区 p-JNK、p-ERK1/2 蛋白表达升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组及人参皂苷 Rg1 低剂量组比较,人参皂苷 Rg1 中、高剂量组大鼠海马 CA₁ 区 p-JNK 蛋白表达降低, p-ERK1/2 表达升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。JNK 蛋白条带分为两个亚带, JNK1 是分子量为 46 kD 的蛋白, JNK2 分子量为 54 kD。ERK 蛋白条带也分为两个亚带, ERK1 是分子量为 44 kD 的蛋白, ERK2 分子量为 42 kD 的蛋白。

表 2 各组大鼠海马 CA₁ 区 p-JNK 及 p-ERK1/2 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量(mg/kg)	p-JNK	p-ERK1/2
假手术	6	—	1.00 ± 0.00 *	1.00 ± 0.00 **
模型	6	—	1.45 ± 0.33	1.51 ± 0.19
人参皂苷 Rg1 低剂量	6	10	1.09 ± 0.23	1.63 ± 0.19
中剂量	6	20	0.87 ± 0.14 * △	1.92 ± 0.20 * △
高剂量	6	40	0.85 ± 0.16 * △	2.14 ± 0.17 ** △△



注:A 为假手术组; B 为模型组; C 为人参皂苷 Rg1 低剂量组; D 为人参皂苷 Rg1 中剂量组; E 为人参皂苷 Rg1 高剂量组
图 2 各组大鼠海马 CA₁ 区 p-ERK1/2/ERK1/2、p-JNK/JNK 蛋白表达

讨 论

本研究结果显示,大鼠脑组织缺血后,出现对侧肢体无力、瘫痪等神经症状学损伤体征。人参皂苷 Rg1 呈剂量依赖性地改善动物的神经症状($P < 0.05$, $P < 0.01$),对脑 I/R 具有保护作用。
海马是大脑对缺血敏感的部位,缺血时海马各区受损也有一定选择性,CA₁ 区最易受损,称缺血易损

区^[7],因而选择了海马 CA₁ 区作为缺血后神经细胞损伤部位。海马 CA₁ 区以锥体神经细胞为主,尼氏染色结果显示,局灶性脑组织缺血损伤后,海马 CA₁ 区神经细胞严重受损,神经细胞间质水肿,海马区神经细胞排列松散,出现明显细胞缺失,人参皂苷 Rg1 (20、20 mg/kg)能够减少神经细胞损伤后的丢失,改善生存神经细胞的形态,亦显示其神经保护作用。
凋亡是脑 I/R 后神经元死亡的一种重要形式。近年研究神经凋亡的热点之一是探讨 MAPK 信号通路的作用。MAPK 是一丝/苏氨酸蛋白激酶家族,由 ERK1/2、JNK 和 P38 组成,每一成员都各自形成独立的信号通路及网络,介导胞外信号引起核反应信息传递的汇聚功能。ERK1/2 和 JNK 是 MAPK 家族的重要成员,与细胞凋亡有密切关系^[8,9]。JNK 信号通路可被应激刺激(如紫外线、热休克、高渗、缺血再灌注等)激活, JNK 一旦被激活,称为 p-JNK,立即从细胞质移位至细胞核,并可引起级联反应导致其一些作用底物相应激活。首先 p-JNK 通过对 c-Jun 氨基末端 63 与 73 位的丝氨酸进行有效的磷酸化而激活 c-Jun,活化的 c-Jun 可以聚合成二聚体而形成可以活化的蛋白-1 (AP-1)复合物,这种复合物通过与其靶 DNA 结合激活下级基因而促进凋亡,而特异性阻断 JNK 通路表现出抑制凋亡的细胞保护效应^[10-12]。ERK1/2 亦可被多种刺激因子包括脑缺血所激活,ERK1/2 磷酸化是功能活动的标志。p-ERK1/2 转入细胞核并通过转录调节引发多种基因以及细胞因子的相继激活,使细胞外信号最终进入细胞核,进而调节细胞周期及促进细胞增殖、分化及凋亡。特异地阻断 ERK 通路激活促进细胞凋亡^[11]。Li F 等^[13]报道 ERK 在脑缺血后活性增加与改善神经元存活有关,促进神经元增殖分化、抑制死亡。多项研究已证明脑 I/R 使 p-JNK 表达水平升高,具有促凋亡作用^[14,15]。
本研究发现大鼠脑 I/R 后,海马组织 p-JNK 和 p-ERK1/2 表达水平升高,CA₁ 区神经细胞凋亡率升高;人参皂苷 Rg1 能够剂量依赖性下调 p-JNK 的水平,而上调 p-ERK 的水平从而降低神经细胞凋亡率,显示其神经细胞保护作用。由此可见,人参皂苷 Rg1 促进 ERK 生存通路,抑制 JNK 死亡通路,进而抑制神经细胞凋亡是其保护机制之一。但人参皂苷 Rg1 对 ERK 与 JNK 两条信号转导通路作用强度的大小,还需进一步应用其激活剂或抑制剂进行观察。此外,人参皂苷 Rg1 调节 ERK、JNK 基因及蛋白的具体机制尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 周丽,胡富勇,徐新云.MAPK 信号调节通路及其在细胞凋亡中的研究进展[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(10): 2655-2657.
- [2] 刘霞,包翠芬,魏嘉,等.人参皂苷 Rg1 对脑缺血一再灌注大鼠海马 CA₁ 区神经元的保护作用及机制[J]. 解剖科学进展, 2010, 16(2): 144-146.
- [3] 周宜灿,陈晓春,朱元贵,等.人参皂苷 Rg1 对帕金森病小鼠黑质 JNK 细胞凋亡通路的影响[J]. 解剖学报, 2003, 34(5): 479-481.
- [4] 王永生,李会,张宇新,等.人参皂苷 Rg1 对 MPTP 所致亚急性帕金森病模型小鼠中脑黑质 p-c-Jun 与 COX-2 表达的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2009, 25(4): 432-436.
- [5] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
- [6] 郭云良,沈卫,杜芳,等.胡黄连苷 II 对大鼠脑缺血再灌注损伤后 TLR4 及 NF κ B 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(1): 58-61.
- [7] Dirnagl U, Kaplan B, Jacewicz M, et al. Continuous measure of cerebral cortical blood flow by laser-Doppler flow metry in a rat stroke model[J]. J Cereb Blood Met, 1989, 9(5): 589-596.
- [8] Kim BJ, Ryu SW, Song BJ, et al. JNK and p38 kinase-mediated phosphorylation of Bax leads to its activation and mitochondrial translocation and to apoptosis of human hepatoma HepG2 cells[J]. J Biol Chem, 2006, 81(30): 21256-21265.
- [9] Jung JY, Yoo CI, Kim HT, et al. Role of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in troglitazone-induced osteoblastic cell death[J]. Toxicology, 2007, 234(1-2): 73-82.
- [10] Kang CD, Jang JH, Kim KW, et al. Activation of c-jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase and the decreased ratio of Bcl-2 to Bax are associated with the auto-oxidized dopamine-induced apoptosis in PC12 cells[J]. Neurosci Lett, 1998, 256(1): 37-40.
- [11] Chen YR, Tan TH. Lack of correlation in JNK activation and p53-dependent Fas expression induced by apoptotic stimuli[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 256(3): 595-599.
- [12] Bonni A, Brunet A, West AE, et al. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription dependent and independent mechanisms[J]. Science, 1999, 286(5443): 1358-1362.
- [13] Li F, Omori N, Sato K, et al. Coordinate expression of survival p-ERK and proapoptotic cytochrome signals in rat brain neurons after transient MCAO[J]. Brain Res, 2002, 958(1): 83-88.
- [14] Xia Z, Dichens M, Raingeaud JI, et al. Opposing effects of ERK and JNK-P38 MAPK kinases on apoptosis[J]. Science, 1995, 270(5240): 1326-1331.
- [15] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4): 495-516.

(收稿:2011-06-20 修回:2012-05-18)

2013 年全国中西医结合皮肤性病学术会议征文通知

中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会定于 2013 年 4 月 25-29 日在厦门召开 2013 年全国中西医结合皮肤性病学术会议。会议将邀请知名专家作演讲,阐述皮肤科相关领域的最新研究进展,创造形式多样、内容充实、紧张热烈、活跃互动的学术交流形式,达到全国皮肤科中医、西医、中西医结合医师共同展现才华、获取知识和信息、增强友谊和情感的目的,共同促进我国皮肤科事业的发展。征文通知如下。

征文内容 皮肤科基础研究论文,皮肤科临床诊断和治疗等方面的论文,典型与疑难病例分析等。

投稿要求 来稿请注明“2013 会议征文”,附中文全文和 400 字以内的中文摘要。鼓励通过电子邮件投稿,电子邮箱:pfkxh@126.com。地址:上海市凤阳路 415 号长征医院 31 楼中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会,邮编:200003。联系人:朱和平。电话:021-81885501。

截稿日期 2013 年 3 月 10 日。