

· 基础研究 ·

大鼠血浆代谢标记物季节变化的动态研究

闫翠环¹ 王亚利² 王鑫国³ 张明泉³ 刘 湘⁴ 李博林⁴ 曹文利³

摘要 目的 运用高效液相色谱-质谱联用(HPLC/MS)的方法观察春、夏、秋、冬四个季节 SD 大鼠的血浆代谢物变化,探讨与季节变化相关的物质基础。**方法** 分别于春分日、夏至日、秋分日、冬至日前 7 天适应性喂养 SD 雄性大鼠各 10 只,条件控制与各季节气候同步。于各节气当日中午 12:00 取血,采用 HPLC/MS 仪检测血浆代谢物,通过主成分分析(PCA)和偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)对数据进行统计分析,比较各组代谢组学检测的数据和图谱,分析影响组间差异的代谢物,推测与季节变化相关的生物标记物。**结果** 伴随春、夏、秋、冬四个季节的变化,各组大鼠间呈现明显的代谢谱变化差异,在四个季节的两两比较中,富马酸二甲酯、睾酮、同型半胱氨酸、神经酰胺均呈现明显差异性表达,且富马酸二甲酯、睾酮存在春夏高、秋冬低的趋势,神经酰胺、同型半胱氨酸存在春夏低、秋冬高的趋势。**结论** 血浆代谢物的季节变化与氨基酸代谢以及激素调节水平相关,富马酸二甲酯、睾酮、同型半胱氨酸、神经酰胺可能为代表不同季节变化的潜在标记物。

关键词 季节变化;代谢组学;生物标记物;实验研究

Dynamic Research on Seasonal Variations of Plasma Metabolic Markers in Rats YAN Cui-huan¹, WANG Ya-li², WANG Xin-guo³, ZHANG Ming-quan³, LIU Xiang⁴, LI Bo-lin⁴, and CAO Wen-li³
1 College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang (050200); 2 College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang (050017); 3 Basic Medical College, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang (050200); 4 Department of Spleen and Stomach Diseases, Hebei Provincial Hospital of TCM, Shijiazhuang (050011)

ABSTRACT Objective To observe the changes of plasma metabolites in SD rats during spring, summer, autumn and winter using high performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC/MS), and to explore the physical basis responsible for seasonal variations. **Methods** Ten rats (male, SD) of each group were fed for 7 days under the circumstance in accordance with the corresponding season before the Spring Equinox (Chunfen), the Summer Solstice (Xiazhi), the Autumnal Equinox (Qiu-fen) and the Winter Solstice (Dongzhi). Blood was collected at 12:00 on the exact day of the four solar terms and the plasma metabolites were detected by HPLC/MS. The data was analyzed by principal component analysis (PCA) and partial least squares-discriminant analysis (PLS-DA), metabolomics data and spectrum in each group were compared. The metabolites which affect the differences of four groups were explored, and the potential biomarkers for seasonal variations were inferred. **Results** With the variations of spring, summer, autumn and winter, significant changes in metabolic spectrum were found between the rats of each group. In the pairwise comparisons of four seasons, dimethyl fumarate, testosterone, homocysteine and ceramide showed obvious differences in expression. Moreover, dimethyl fumarate and testosterone showed the tendency of rising in spring and summer, falling in autumn and winter. While ceramide and homocysteine showed the opposite tendency of falling in spring and summer, rising in autumn and winter. **Conclusions** Seasonal variations of plasma metabolites were related to amino acid metabo-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81273609)

作者单位:1. 河北中医学院中西医结合学院(石家庄 050200); 2. 河北医科大学中西医结合学院(石家庄 050017); 3. 河北中医学院基础医学院(石家庄 050200); 4. 河北省中医院脾胃病科(石家庄 050011)

通讯作者:王亚利, Tel: 0311-86261276, E-mail: wang1955@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170828.207

lism and the hormone regulation level. Dimethyl fumarate, testosterone, homocysteine and ceramide may be the potential biomarkers for the variations of different seasons.

KEYWORDS seasonal variation; metabonomics; biomarker; experimental study

《素问·至真要大论》指出:“阳之动,始于温,盛于暑;阴之动,始于清,盛于寒。春夏秋冬,各差其分。”阐明阳气的盛长运动形成了春温至夏暑,阴气的盛长运动形成了秋凉至冬寒,阴阳的消长形成了季节的交替与更迭。人体阴阳也存在相应的季节性变化。研究表明,卫气的运行速度与四时变化相关^[1],卫气又和人体黏膜免疫、细胞免疫等功能密切相关^[2,3],但均未能阐明哪些物质促成了季节性节律变化。本课题组在卫气的月生理节律研究的基础上^[4],利用高效液相色谱-质谱联用(high performance liquid chromatography-mass spectrometry, HPLC/MS),分析不同季节实验大鼠血浆代谢物质的变化,探讨反映机体随季节变化的血浆代谢轮廓,旨在发现体现季节变化的内在小分子物质,推测其物质基础。

材料与方法

1 动物 SD 大鼠 40 只,清洁级,雄性,体重(180±30)g,由河北医科大学实验动物中心提供,动物许可证号:SCXK(冀)2008-1-003;动物合格证编号:1309031;1312049;1403037;1406027。

2 主要仪器与试剂 主要试剂:甲醇(批号:148670)、乙腈(批号:145979):色谱级(美国, Fisher Scientific 公司);乙酸(批号:6661104)、乙酸铵(批号:9960932)、色谱级(中国, Dikmapure 公司)。主要仪器:高效液相色谱仪(ULTRIP-LC-100),质谱仪(美国, AB 公司 SCIEX QTRAP 4500 System);色谱柱(Hypersil Golda QC 18 2.1×100 mm, 3 μm);湘仪高速台式冷冻离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司, TGL-16 M)。

3 动物分组及干预方法 各节气前购买的大鼠分别按节气定为春分组、夏至组、秋分组和冬至组,每组 10 只。分别于春分(2014-03-21)、夏至(2014-06-21)、秋分(2013-09-23)、冬至(2013-12-22)四个节气当天的中午 12:00,大鼠取血,血液肝素钠抗凝,3 500 r/min 离心 10 min,将上清液移至冻存管, -80℃ 保存备用。

4 检测指标及方法

4.1 血浆样本预处理 乙腈、蒸馏水 4℃ 过夜预冷,血浆样品 4℃ 复融。利用乙腈对血浆进行蛋白沉淀,按乙腈/水 3/1 的比例沉淀蛋白,涡旋混匀,

14 000 r/min 离心 10 min,取上清液,按 1:1 的比例加入蒸馏水稀释,14 000 r/min 离心 10 min,上清液移入液相瓶中待测。在各组血浆样品中分别吸取 10 μL 血清,再次涡旋振荡充分混匀后分装于 EP 管中,每管为 100 μL,即为质量控制样本(quality control, QC),其余处理同检测样品处理方法。

4.2 HPLC-MS 检测 利用 ULTRIP LC-100 和 AB SCIEX QTRAP 4500 System 对血浆样品进行分离、检测。色谱条件:流动相:A 溶剂:水(0.05% 乙酸, 2 mmol/L 乙酸铵溶液);B 溶剂:乙腈(0.05% 乙酸, 2 mmol/L 乙酸铵溶液);流速:0.3 mL/min;柱温:40℃,进样量:5 μL。质谱条件:采用正离子(ESI⁺)模式检测,质谱检测数据采集范围:质荷比(m/z) 50-850 Da;Curtain Gas:30 psi, Gas1:55 psi, Gas2:55 psi;DP:60 V;EP:10 V;CE:5e V;ISP:5500 V;Tem:500℃。

5 数据处理

5.1 数据处理及分析 利用 AB 公司的 markerview 1.2.1 代谢组学分析软件对数据进行预处理,包括数据格式转换、导入;图谱查看、对比(TIC、2D、3D、MS);去噪音;质谱峰提取;反卷积处理;峰排列、对齐、合并;列表去噪音;缝隙填补处理;数据导出,获得二维数据阵。通过软件 SIMCA-P 13.0 进行多变量统计分析,采用主成分分析(principle component analysis, PCA)、偏最小二乘法判别分析(partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)结合 markerview 1.2.1 代谢组学分析软件的 t 检验,分析标志性代谢物的组间差异。

5.2 差异性代谢物挖掘 利用 PLS-DA 模型的重要变量因子值(variable importance in the projection, VIP, 阈值>1),结合 t 检验 P 值(P<0.05)寻找差异性表达代谢物,检索在线数据库(<http://metlin.scripps.edu/>),查找可能的代谢物,分析推测代谢物种类。

结 果

1 各组 PCA 结果比较(图 1) 在正离子模式下,春、夏、秋、冬四组 PCA 共获得 6 个主成分,累积 R²X=0.769;各组均呈现明显聚类;春分与秋分、夏至可两两明显区分,冬至与秋分、夏至可两两明显区分,但 PCA 结果不能将春分与冬至组完全分开。

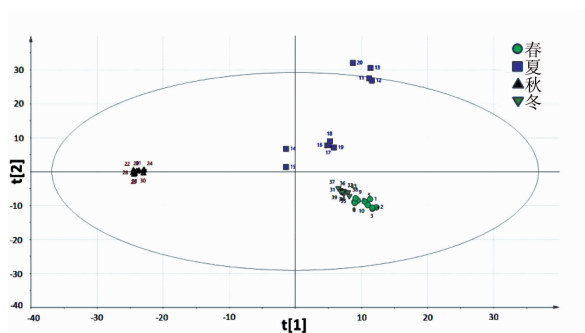
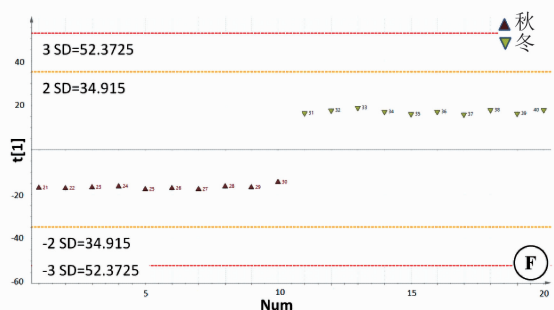
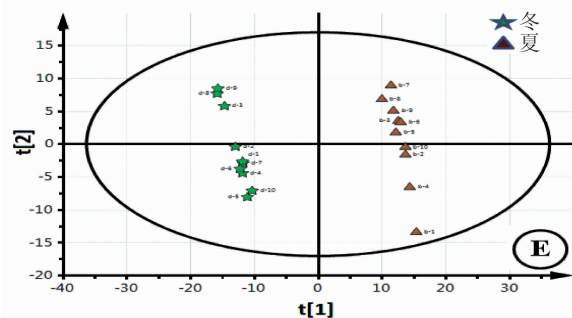
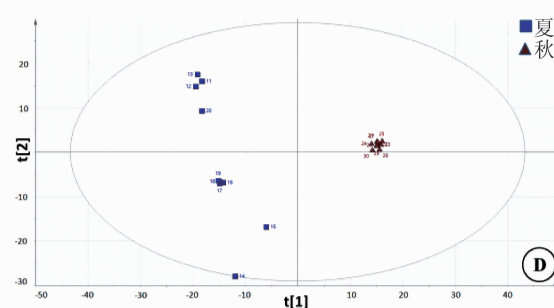
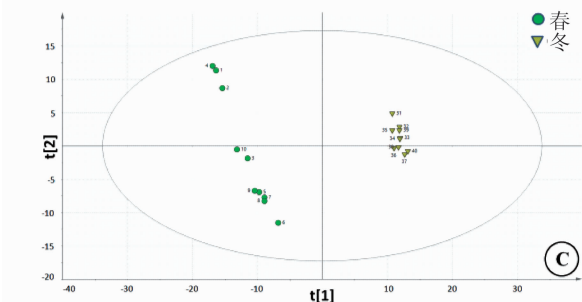
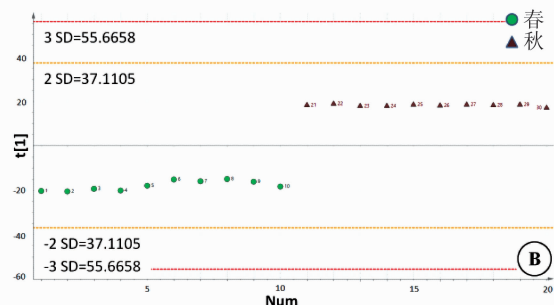
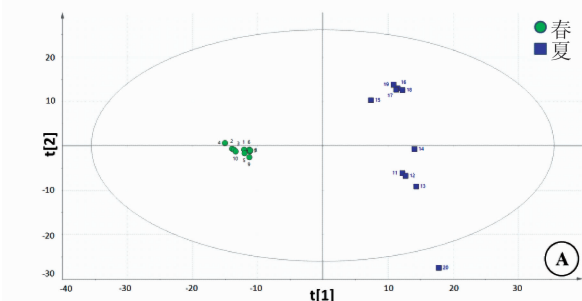


图1 四组大鼠血浆代谢物 PCA 分析图

2 各组两两 PCA 比较(图 2) 各组的模型参数分别为:春分-夏至组共获得 2 个主成分, $R^2X = 0.409$, $R^2Y = 0.998$, $Q^2 = 0.934$;春分-秋分组共获得 1 个主成分, $R^2X = 0.491$, $R^2Y = 0.993$, $Q^2 = 0.99$;春分-冬至组共获得 2 个主成分, $R^2X = 0.326$, $R^2Y = 0.998$, $Q^2 = 0.961$;夏至-秋分组共获得 2 个主成分, $R^2X = 0.487$, $R^2Y = 0.99$, $Q^2 = 0.964$;夏至-冬

至组共获得 2 个主成分, 累积 $R^2X = 0.336$, $R^2Y = 0.998$, $Q^2 = 0.965$;秋分-冬至组共获得 1 个主成分, $R^2X = 0.435$, $R^2Y = 0.997$, $Q^2 = 0.991$ 。 R^2Y 代表模型的解释率, 均在 95% 的置信区间; PLS-DA 得分图中, 代谢产物均呈明显分开的趋势, 表明组间代谢产物的差异性。

3 差异性代谢产物的挖掘及鉴定(表 1~6) 以“VIP” > 1、 P (“t-test”值) < 0.05 为筛选标准, 经过初步比对推测, 推测富马酸二甲酯、生育酸、同型半胱氨酸、神经酰胺、睾酮、胆固醇酯、亚油酰胺、血管紧张素 8 种差异代谢物为春季区分夏季可能标记物(表 1); 羟基苯丙酮酸、同型半胱氨酸、甲基组氨酸、神经酰胺、睾酮、富马酸二甲酯、胆固醇酯、1-磷酸鞘氨醇、亚油酰胺、生物喋呤、血管紧张素 11 种差异代谢物为春季区分秋季可能标记物(表 2); 乙酰色氨酸、神经酰胺、生育酸、羟基苯丙酮酸、富马酸二甲酯、同型半胱氨酸、脯氨酸、睾酮、环鸟苷酸、异雄酮 10 种差异代谢物



注: A 为春分-夏至组; B 为春分-秋分组; C 为春分-冬至组; D 为夏至-秋分组; E 为夏至-冬至组; F 为秋分-冬至组

图2 各组大鼠血浆代谢物 PLS-DA 分析图

为春季区分冬季可能标记物(表3);富马酸二甲酯、同型半胱氨酸、甲基组氨酸、神经酰胺、胆固醇酯、睾酮、1-磷酸鞘氨醇、亚油酰胺、生物喋呤、血管紧张素 10 种差异代谢物为夏季区分秋季可能标记物(表4);胆碱、脯氨酸、富马酸二甲酯、左旋肉碱、神经酰胺、肉毒碱、同型半胱氨酸、癸酸、苯甲酰氨基酯酸、睾酮、吡啶丙烯酸 11 种差异代谢物为夏季区分冬季的可能标记物(表5);脯氨酸、同型半胱氨酸、甲基组氨酸、神经酰胺、睾酮、胆固醇酯、富马酸二甲酯、1-磷酸鞘氨醇、亚油酰胺、生物喋呤 10 种差异物为秋季区分冬季可能标记物(表6)。

表 1 春分-夏至组差异代谢标记物				
VIP	质荷比	保留时间	t-test	物质名称
1.79085	144.00	0.78	8.51E-06	富马酸二甲酯
1.33091	148.08	0.71	0.00420	生育酸
1.34926	174.00	16.63	0.00374	同型半胱氨酸
1.62779	224.88	12.22	0.00015	神经酰胺
1.54599	321.24	0.70	0.00045	睾酮
2.13303	656.64	17.27	5.05E-14	胆固醇酯
1.60062	279.24	18.93	0.00022	亚油酰胺
1.85248	450.24	17.92	2.06E-06	血管紧张素

表 2 春分-秋分组差异代谢标记物				
VIP	质荷比	保留时间	t-test	物质名称
1.32115	152.28	0.82	6.12E-07	羟基苯丙酮酸
1.47986	174.00	19.85	3.54E-13	同型半胱氨酸
1.50094	211.20	15.43	2.74E-16	甲基组氨酸
1.43888	224.88	7.61	2.25E-10	神经酰胺
1.36644	321.24	0.70	6.52E-08	睾酮
1.29085	144.00	0.78	0.01948	富马酸二甲酯
1.49981	656.64	20.74	4.86E-16	胆固醇酯
1.48489	380.40	17.14	1.01E-13	1-磷酸鞘氨醇
1.48336	279.24	18.93	1.50E-13	亚油酰胺
1.51084	255.12	13.85	1.22E-19	生物喋呤
1.33548	450.24	17.92	3.21E-07	血管紧张素

表 3 春分-冬至组差异代谢标记物				
VIP	质荷比	保留时间	t-test	物质名称
1.68049	146.04	0.78	0.00020	乙酰色氨酸
1.27464	224.88	12.22	0.01031	神经酰胺
1.62741	148.08	0.71	0.00044	生育酸
2.14162	152.28	0.82	2.97E-09	羟基苯丙酮酸
1.26250	144.00	0.78	0.03203	富马酸二甲酯
1.26125	174.00	16.63	0.02058	同型半胱氨酸
1.83060	116.04	0.78	1.96E-05	脯氨酸
2.08991	321.24	0.70	1.47E-08	睾酮
1.42009	368.04	0.70	2.65E-08	环鸟苷酸
1.95264	297.24	14.90	1.42E-06	异雄酮

表 4 夏至-秋分组差异代谢标记物				
VIP	质荷比	保留时间	t-test	物质名称
1.36260	144.00	0.78	0.00013	富马酸二甲酯
1.73634	174.00	19.85	9.15E-13	同型半胱氨酸
1.76478	211.20	15.43	2.74E-16	甲基组氨酸
1.57926	224.88	7.61	2.10E-07	神经酰胺
1.76340	656.64	20.74	4.91E-16	胆固醇酯
1.15345	321.24	0.70	0.032661	睾酮
1.74601	380.40	17.14	1.01E-13	1-磷酸鞘氨醇
1.76907	279.24	18.93	4.25E-17	亚油酰胺
1.77209	255.12	13.85	7.73E-18	生物喋呤
1.59338	450.24	17.92	0.05664	血管紧张素

表 5 夏至-冬至组差异代谢标记物				
VIP	质荷比	保留时间	t-test	物质名称
1.75808	103.10	0.70	2.46E-15	胆碱
1.84397	116.04	0.72	1.89E-12	脯氨酸
1.63508	144.00	0.76	2.67E-10	富马酸二甲酯
1.64345	161.11	0.74	3.83E-10	左旋肉碱
1.50242	224.88	7.61	0.02588	神经酰胺
1.51874	162.11	23.95	7.88E-10	肉毒碱
1.20411	174.00	19.85	0.014487	同型半胱氨酸
1.74279	172.15	24.34	8.23E-10	癸酸
1.73402	179.06	0.86	1.56E-09	苯甲酰氨基酯酸
1.32715	321.24	0.70	0.015842	睾酮
1.70668	187.06	2.27	3.04E-09	吡啶丙烯酸

表 6 秋分-冬至组差异代谢标记物				
VIP	质荷比	保留时间	t-test	物质名称
1.35159	116.04	0.78	3.72E-06	脯氨酸
1.56970	174.00	19.85	3.54E-13	同型半胱氨酸
1.59207	211.20	15.43	2.74E-16	甲基组氨酸
1.58660	224.88	7.61	2.88E-15	神经酰胺
1.38124	321.24	13.23	4.13E-05	睾酮
1.59086	656.64	20.74	4.86E-16	胆固醇酯
1.09848	144.00	0.76	0.010695	富马酸二甲酯
1.57503	380.40	17.14	1.01E-13	1-磷酸鞘氨醇
1.57726	279.24	18.93	5.63E-14	亚油酰胺
1.60286	255.12	13.85	8.60E-20	生物喋呤

4 伴随季节变化的潜在生物标记物分析(图3)经分析发现:富马酸二甲酯、睾酮存在春夏高、秋冬低的趋势,神经酰胺、同型半胱氨酸存在春夏低、秋冬高

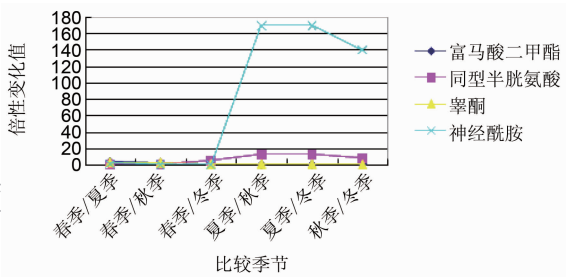


图3 潜在标记物倍性变化值

的趋势,符合卫气春夏高、秋冬低的季节性规律变化。

讨 论

纵观《黄帝内经》,无论在生理、病理、诊断、治疗法则等方面均有了“因时用药”的经验和理论积累,奠定了“因时用药”的思想基础,而天人相应是中医时间医学的基础,节气时令的物候观念正是中医时间医学思想的体现^[5]。在一年四季的季节变化过程之中,春生、夏长、秋收、冬藏的轮回是一个连续的循环变化过程,而在二十四个节气之中,春分、夏至、秋分和冬至分别代表着每个季节的极致。所以,在探求季节性变化时,本实验以春分、夏至、秋分、冬至作为四个季节的代表。在自然界发生节律性变化的同时,机体的生命活动也发生着复杂的内源性变化,这种与外界环境相关的内源性变化为中医学理论的研究提供了可能探寻的客观依据。代谢组学是研究机体代谢网络和代谢产物整体变化及内在变化规律的重要方法,通过多指标综合分析,研究生物体在内、外因素包括环境变化影响下机体内源性小分子代谢物种类、数量的变化规律及相互关系^[6,7],与中医学的整体观念、系统观念和恒动观念不谋而合,为中医药复杂理论体系的研究提供了新的思路和方法^[8,9]。

代谢组学的 PCA 模型适合分析各组之间的代谢组学差异,能从总体上反映各组样本之间的总体代谢差异和组内样本之间的变异度大小。本实验结果显示,除春分与冬至组略有交叉外,其他各组均可两两明显分开;代谢标记物方面,富马酸二甲酯、神经酰胺、胆固醇酯、亚油酰胺、脯氨酸、睾酮、同型半胱氨酸、甲基组氨酸、1-磷酸鞘氨醇等物质分别在不同季节存在差异,其中富马酸二甲酯、睾酮、同型半胱氨酸、神经酰胺等四种物质的变化贯穿于季节变化的始终,并且富马酸二甲酯、睾酮存在春夏高、秋冬低的趋势,神经酰胺、同型半胱氨酸则存在春夏低、秋冬高的趋势。这些物质与机体的氨基酸代谢以及激素水平的调节密切相关。

同型半胱氨酸是甲硫氨酸循环的中间产物,以同型半胱氨酸、双硫同型半胱氨酸和同型半胱氨酸-半胱氨酸三种形式存在于人体的血浆中,其浓度维持依靠其自身代谢和吸收的动态平衡调节。其自身氧化作用对平滑肌细胞、内皮功能均有着明显的影响^[10]。当同型半胱氨酸的浓度异常时,可导致甲硫氨酸循环发生紊乱,体内甲基供体生成量改变,可使多个基因的甲基化状态发生改变,进而影响其表达^[11,12]。“毒性氨基酸”的名称由此而来。神经酰胺是葡萄糖脑苷脂酶的降解产物,作为神经鞘脂类的骨架结构,在细胞膜上构

成“脂筏”结构,不仅是细胞膜的重要组成部分,而且可以作为第二信使,参与膜的信号传递^[13]。是鞘磷脂代谢和调节机体生命活动的关键物质,参与调控细胞的分化、增殖、衰老和凋亡^[14,15]。神经酰胺的水平与蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 相关^[16],甚至可能抑制 PP2A^[17],当血浆中神经酰胺水平下降时,可导致血浆 PP2A 水平下降,在细胞凋亡、增殖、分化等细胞过程中发挥调节作用。睾酮是体内的主要同化激素之一,能刺激体内蛋白质合成,增加代谢合成^[18],增强肌肉的力量,增大肌肉体积;睾酮还能增加骨骼肌细胞膜对氨基酸的摄取,增强体能而与机体体质和运动能力密切相关^[19]。

本实验通过四个季节间差异性代谢物质的分析和推测,发现机体的季节性变化可能与氨基酸代谢和激素水平调节有关,进一步证实了机体代谢的网络化和动态化特征,与中医学的整体观念和恒动观念不谋而合。卫气的节律性变化是中医学“天人相应”理论的一部分,代谢组学的研究方法为揭示卫气的作用机制提供了独特的思维方式。本实验中,富马酸二甲酯、睾酮、同型半胱氨酸、神经酰胺的变化符合卫气春夏强、秋冬弱的特征,初步推测其可能是卫气季节性变化的本质所在。但是,由于条件所限,本研究仅对与季节变化相关的代谢标记物进行了推测,但这些代谢标记物是否确实能代表卫气的本质、又是以怎样的途径或网络调控着卫气的周期性季节变化,还有待于更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] 金秀年,翟双庆. 卫气运行速度与四时的关系探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(12): 804 - 805, 808.
- [2] 杨巧丽,郑好飞,刘颖. 温补肾阳法对人体免疫功能低下的治疗作用探讨[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 919 - 920.
- [3] 王芸素,林仲辉. 急性冠脉综合征痰瘀证与免疫、炎症因子相关性研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(8): 109 - 111.
- [4] 李博林,王亚利,张明泉,等. 卫气月生理节律变化周期中大鼠血浆代谢标志物的特征[J]. 中医杂志, 2016, 57(22): 1954 - 1958.
- [5] 张宗学,张伟. 中医时间医学在支气管哮喘防治中的应用[J]. 新中医, 2014, 46(9): 5 - 6.
- [6] Shyr LF, Yang NS. Metabolomics for phytomedicine research and drug development[J]. Curr Opin Chem Biol, 2008, 12(1): 66 - 71.

- [7] Clayton TA, Lindon JC, Cloarec O, et al. Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment [J]. *Nature*, 2006, 440 (7087): 1073–1077.
- [8] Lao YM, Jiang JG, Yan L. Application of metabolomic analytical techniques in the modernization and toxicology research of traditional Chinese medicine [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157 (7): 1128–1141.
- [9] Zhao L, Nicholson JK, Lu A, et al. Targeting the human genome-microbiome axis for drug discovery: inspirations from global systems biology and traditional Chinese medicine [J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(7): 3509–3519.
- [10] Katsiki N, Tziomalos K, Mikhailidis DP. Alcohol and the cardiovascular system: a double-edged sword [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(40): 6276–6288.
- [11] Han XB, Zhang HP, Cao CJ, et al. Aberrant DNA methylation of the PDGF gene in homocysteine-mediated VSMC proliferation and its underlying mechanism [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2): 947–954.
- [12] Zhang DH, Wen XM, Zhang L, et al. DNA methylation of human telomerase reverse transcriptase associated with leukocyte telomere length shortening in hyperhomocysteinemia-type hypertension in humans and in a rat model [J]. *Circ J*, 2014, 78(8): 1915–1923.
- [13] Tibboel J, Reiss I, Jongste JC, et al. Sphingolipids in lung growth and repair [J]. *Chest*, 2014, 145(1): 120–128.
- [14] 杨进, 刘辉, 汪影, 等. C-8 神经酰胺对肺泡上皮细胞通透性调节作用的研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(12): 2180–2182.
- [15] Iwayama H, Ueda N. Role of mitochondrial Bax, caspases, and MAPKs for ceramide-induced apoptosis in renal proximal tubular cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 379(1–2): 37–42.
- [16] 张明华, 宋亚光, 王鹏, 等. 缺血性卒中患者血浆葡萄糖脑苷脂酶和蛋白磷酸酶 2A 及神经酰胺水平的变化 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2015, 12(6): 302–305.
- [17] Li T, Ying L, Wang H, et al. Microcystin-LR induces ceramide to regulate PP2A and destabilize cytoskeleton in HEK293 cells [J]. *Toxicol Sci*, 2012, 128(1): 147–157.
- [18] 吕燕. 递增负荷运动对运动员血睾酮及皮质醇含量的影响 [J]. *科学技术与工程*, 2017, 17(5): 157–161.
- [19] 林文毅, 杨亚南. 血睾酮与运动能力 [J]. *中国体育教练员*, 2017, 25(1): 15–16.

(收稿: 2015–12–14 修回: 2017–08–25)

责任编辑: 白霞

第五次世界中西医结合大会将于 12 月在广州召开

由中国中西医结合学会主办的第五次世界中西医结合大会定于 2017 年 12 月 7—10 日在中国广州白云国际会议中心召开, 本次大会主题是“弘扬结合医学成果, 服务人类健康”。世界中西医结合大会是一次凝聚中西医学结合智慧的最高学术盛典, 每五年举办一次, 得到中国政府的有力支持和世界各国结合医学工作者的高度赞誉。

中西医结合医学是具有中国特色的一种医学模式, 是联系中医西医的桥梁与纽带, 经历了一个甲子的发展与壮大, 培养和造就了一大批医德高尚、医术精湛的医学大师, 取得了可喜的成就, 深受广大医务工作者和患者的热爱, 为促进人类的健康事业作出了巨大贡献, 这些成绩是中国的也是世界的。会议将邀请中西医结合相关领域的两院院士、国内外著名专家学者就中西医结合医学的发展、研究成果、创新领域做特邀报告和专题报告, 致力于打造一个最具影响力的中西医结合学术交流与知识互享的平台, 推动世界中西医结合事业的繁荣与发展。

大会另设六个分会, 分别从眼科学、耳鼻咽喉科学、麻醉医学、代谢病、烧伤医学、生殖医学等多个专业领域开展学术活动, 涉及: (1) 中西医结合理论研究; (2) 近五年来中西医结合医学在临床研究、基础研究、药学研究、教学研究、学科建设、政策研究等方面取得的重要成果和宝贵经验; (3) 各临床专业学科新诊疗经验的总结和分析, 中西医结合新技术、新方法的推介与评价, 以及实现科研成果向临床应用转化的新经验与新模式; (4) 中西医结合优势病种临床诊疗路径的实践经验和临床共性问题的探讨, 中西医结合标准化研究; (5) 中西医结合医学未来的合作与研究领域等专题。诚邀海内外同道踊跃投稿, 积极参会, 交流研讨, 共襄盛举。

联系方式 网址 <http://www.wimco2017.com>, 地址: 北京市东直门内南小街 16 号, 邮编: 100700, 电话: 010–64093165, 010–64025672, 010–59001126, 13810810901, E-mail: caim@caim.org.cn, 联系人: 孔令青, 李亮平, 赵逢悦。