

复方中药抗氧化剂对局部⁶⁰Co 照射荷瘤大鼠肝氧化损伤的保护作用

秦绪军, 海春旭, 何伟, 梁欣, 张晓迪, 赵康涛, 陈宏莉, 刘瑞

秦绪军, 海春旭, 何伟, 梁欣, 张晓迪, 赵康涛, 陈宏莉, 刘瑞, 中国人民解放军第四军医大学预防医学系毒理学教研室 陕西省西安市 710032
秦绪军, 男, 1976-12-23 生, 满族, 2002 年第四军医大学医学硕士. 主要从事自由基与肿瘤的研究.

项目负责人: 海春旭, 710032, 陕西省西安市长乐西路 169 号, 中国人民解放军第四军医大学预防医学系毒理学教研室. cx-hai@fmmu.edu.cn

电话: 029-83374879 传真: 029-83374879

收稿日期: 2003-11-22 接受日期: 2004-01-15

Protection of antioxidants compound of Chinese drug on liver oxidative injury by local ⁶⁰Co irradiation in rats with tumor

Xu-Jun Qin, Chun-Xu Hai, Wei He, Xin Liang, Xiao-Di Zhang, Kang-Tao Zhao, Hong-Li Chen, Rui Liu

Xu-Jun Qin, Chun-Xu Hai, Wei He, Xin Liang, Xiao-Di Zhang, Kang-Tao Zhao, Hong-Li Chen, Rui Liu, Department of Toxicology, Faculty of Preventive Medicine, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shannxi Province, China

Correspondence to: Chun-Xu Hai, Department of Toxicology, Faculty of Preventive Medicine, the Fourth Military Medical University, 169 Changle West Road, Xi'an 710032, Shannxi Province, China. cx-hai@fmmu.edu.cn

Received: 2003-11-22 Accepted: 2004-01-15

Abstract

AIM: To observe the oxidative injury of livers induced by local irradiation and the protection of antioxidants compound of Chinese drug in rats with tumor.

METHODS: The Sprague-Dawley (SD) rats were divided into negative control group and trial groups. The tumor cells (Walker-256) were injected into the rat to get the solid tumor, which was then cut into small pieces to be embedded into the right rear buttocks under skin of rats. As the embedded tumor grew up successfully, the rats with solid tumor were randomly divided into 3 groups, i.e. tumor group, irradiative group and protective group. The protective group was given antioxidants compound by gavage and other groups were given the same dosage water. The irradiative group and the protective group were locally γ -irradiated with the total doses of 47Gy, then all the rats were killed, the serum and livers were collected to measure the content of malondialdehyde (MDA), the activities of glutathione S-transferase (GST), total superoxide dismutase (T-SOD), manganese superoxide dismutase (Mn-SOD), the total antioxidant capacity (TAC), nitric oxide (NO), nitric oxide synthase (NOS) and the total proteins.

RESULTS: The activities of serum and liver GST (μ kat/L

and μ kat/g) and the content of MDA (in liver protein, nmol/g) in irradiative group were much higher than those in all the other groups (479 ± 17 vs 427 ± 59 and 421 ± 36 , 50.3 ± 1.0 vs 46.8 ± 2.3 and 47.5 ± 1.0 , 33.7 ± 8.8 vs 21.4 ± 7.2 and 21.7 ± 6.8 , $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$, respectively). The activities of T-SOD (in liver protein, μ kat/g), Mn-SOD (in liver protein, μ kat/g), GSH (in liver protein, mg/g) and TAC (in liver protein, μ kat/g) in irradiative group were much lower than those in other groups (39.3 ± 7.0 vs 48.8 ± 2.8 and 47.7 ± 4.3 , 18.7 ± 6.2 vs 28.8 ± 2.5 and 28.2 ± 7.7 , 0.44 ± 0.13 vs 0.57 ± 0.06 and 0.61 ± 0.22 , 20.7 ± 5.3 vs 26.5 ± 3.3 and 26.3 ± 1.7 , $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$, respectively). The content of NO (in liver protein, μ mol/g) in irradiative group increased significantly, the activity (in liver protein, μ kat/g) of NOS also increased significantly than those in the control group (1.22 ± 0.08 vs 0.98 ± 0.15 , 4.92 ± 0.94 vs 3.63 ± 0.77 , $P < 0.01$, $P < 0.05$, respectively). The content of NO and the activity of NOS in protective group decreased markedly than those in irradiative group (0.77 ± 0.22 vs 1.22 ± 0.08 , 3.62 ± 0.49 vs 4.92 ± 0.94 , $P < 0.01$, $P < 0.05$, respectively).

CONCLUSION: Local irradiation can cause the oxidative injury on liver of the rats and the antioxidant compound shows good protective effect against this injury by increasing the activities of antioxidants and decreasing the content of NO, the activity and expression of NOS, which give us a new way to reduce the side effect during the radiotherapy.

Qin XJ, Hai CX, He W, Liang X, Zhang XD, Zhao KT, Chen HL, Liu R. Protection of antioxidants compound of Chinese drug on liver oxidative injury by local ⁶⁰Co irradiation in rats with tumor. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(8):2135-2139

摘要

目的: 研究荷瘤大鼠局部放疗引起的肝脏氧化损伤以及复合抗氧化剂的保护作用.

方法: 采用 Walker-256 肿瘤细胞株接种大鼠皮下, 得到实体瘤, 摘除实体瘤分割成小块植入大鼠的右后腿皮下, 制成大鼠荷瘤模型, 将荷瘤大鼠随机分成 3 组, 分别为肿瘤模型组、单纯放疗组和抗氧化剂保护组, 同时选取正常大鼠作为阴性对照组. 抗氧化剂保护组每日给予复合抗氧化剂灌胃, 分次对单纯放疗组和抗氧化剂保护组的荷瘤大鼠进行 ⁶⁰Co γ 射线局部照射 4 次, 每次间隔 1 wk, 累计剂量为 47Gy, 最后一次照射后 7 d, 处死大鼠, 取血清和肝脏分别测定谷胱甘肽硫转移酶(GST)、丙二醛(MDA)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)、含锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)、谷胱甘肽(GSH)、总抗氧化力(TAC)、一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)活性、NOS 表达和总蛋白含量.

结果:与阴性组相比,单纯放疗组GST活性和MDA含量显著升高(479 ± 17 vs 427 ± 59 , 50.3 ± 1.0 vs 46.8 ± 2.3 , 33.7 ± 8.8 vs 21.4 ± 7.2 , $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$),抗氧化剂保护组GST活性和MDA较单纯放疗组显著降低(421 ± 36 vs 479 ± 17 , 47.5 ± 1.0 vs 50.3 ± 1.0 , 21.7 ± 6.8 vs 33.7 ± 8.8 , $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$).单纯放疗组T-SOD、Mn-SOD活性和GSH含量以及TAC显著低于非照射组(39.3 ± 7.0 vs 48.8 ± 2.8 , 18.7 ± 6.2 vs 28.8 ± 2.5 , 0.44 ± 0.13 vs 0.57 ± 0.06 , 20.7 ± 5.3 vs 26.5 ± 3.3 , $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$),而抗氧化剂保护组T-SOD、Mn-SOD活性和GSH含量以及TAC显著高于单纯放疗组(47.7 ± 4.3 vs 39.3 ± 7.0 , 28.2 ± 7.7 vs 18.7 ± 6.2 , 0.61 ± 0.22 vs 0.44 ± 0.13 , 26.3 ± 1.7 vs 20.7 ± 5.3 , $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$).单纯放疗组NO含量和NOS活性显著高于对照组(1.22 ± 0.08 vs 0.98 ± 0.15 , 4.92 ± 0.94 vs 3.63 ± 0.77 , $P < 0.01$, $P < 0.05$),抗氧化剂保护组NO含量和NOS活性及表达显著低于单纯放疗组(0.77 ± 0.22 vs 1.22 ± 0.08 , 3.62 ± 0.49 vs 4.92 ± 0.94 , $P < 0.01$, $P < 0.05$).

结论:荷瘤动物局部照射可以引起放疗部位以外的肝脏的氧化损伤,而高效的复合抗氧化剂可以通过提高抗氧化酶活性以及降低NO含量、NOS活性及表达等起到有效的保护作用,这为临床放疗中最大限度减少放疗副作用,根治肿瘤提供了一条新的研究思路.

秦绪军, 海春旭, 何伟, 梁欣, 张晓迪, 赵康涛, 陈宏莉, 刘瑞. 复方中药抗氧化剂对局部 ^{60}Co 照射荷瘤大鼠肝氧化损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2004;12(8):2135-2139

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2135.asp>

0 引言

放射治疗是目前临床治疗恶性肿瘤的重要手段之一,射线可以有效杀灭肿瘤,但同时也会产生较严重的放疗副作用,如精神不振,白细胞减少,免疫力下降,食欲减退,甚至出现恶心、呕吐等严重的消化道症状,使患者不得不停止治疗^[1-4].目前比较公认的辐射损伤机制之一就是活性氧损伤理论.射线照射可以产生自由基,引起细胞结构损伤,而抗氧化剂具有一定保护作用^[5-8].肝脏是人体功能最强大的消化器官,是众多酶代谢的场所,也是许多损伤致病因子的靶器官^[9-12].我们从活性氧损伤角度出发,采用大鼠移植肿瘤模型模拟临床肿瘤患者放疗,探讨局部放疗引发肝脏的氧化损伤及复方中药抗氧化剂对该损伤的保护作用.

1 材料和方法

1.1 材料 二级♂SD大鼠40只,体质量 219 ± 15 g,由第四军医大学实验动物中心提供.复方中药抗氧化剂由中药安体欣(antioxin)[丹参10 g,当归10 g,人参5 g,鳖甲5 g,太子参12 g,冬虫夏草15 g,党参15 g,含

生药5 g/g.军卫制剂(2000)第4号,目前已经完成国家药品Ⅲ期临床实验,为高效抗氧化剂(12 g/L)加上维生素E(V_E , 20 g/L)和单宁(0.5 g/L)组成. Walker-256瘤细胞株由西安交通大学医学院生化教研室惠赠.丙二醛(MDA)、硫代巴比妥酸(TBA)系Merck产品.氯化硝基四氮唑蓝(NBT)、牛血清白蛋白(BSA)、磷钨酸(AR)、邻苯二甲醛(AR)和考马斯亮蓝G-250由上海生物化学试剂进出口公司提供.总抗氧化力(TAC)、NO、NOS活性试剂盒由南京建成生物公司提供.iNOS免疫组化试剂盒由博士德公司提供.970CRT荧光分光光度计购自上海三科仪器有限公司,722型光栅分光光度计为上海分析仪器总厂产品,SHZ-88-1台式水浴恒温振荡器为江苏太仓鹿河生化仪器厂产品.

1.2 方法 Walker-256瘤细胞株(5×10^6 个)接种于SD大鼠腹腔,约1 wk后有腹水生成,无菌条件下抽取血性腹水,接种于体质量为100 g左右的大鼠腹股沟皮下,1 wk以后即长成长约 1 cm^3 大小的实体肿瘤.将荷瘤大鼠断颈处死,无菌条件下剥离出肿瘤组织,挑选无出血、无坏死的肿瘤组织,置于生理盐水中,选取肿瘤边缘生长旺盛的鱼肉样组织块,用小眼科剪分成若干直径为1.5 mm的肿瘤块,置于盛有无血清PMRI 1640培养基的无菌表面皿内,4℃保存备用.将SD大鼠用1 g/L戊巴比妥钠3 mL/kg,ip麻醉.侧卧位,用碘酒、酒精消毒大鼠右后腿背侧皮肤,用眼科剪剪开长约0.6 cm的皮肤切口,同时剪开其皮下结缔组织,将事先准备好的肿瘤块于无菌条件下植入,缝合切口,消毒后放回鼠笼,饲养同前.肿块接种10 d后,挑选肿瘤移植生长良好的30只大鼠按肿瘤块大小均衡的原则随机分成3组,每组10只.同时挑取体质量相当的正常SD大鼠10只作为阴性对照组.分别为阴性对照组、模型对照组、单纯放疗组和抗氧化剂保护组.10 d后抗氧化剂保护组每日给予复合抗氧化剂(安体欣60 mg/kg+ V_E 20 mg/kg+单宁2.5 mg/kg)灌胃,其余给予相同比例剂量的三蒸水,直至实验动物处死前1 d.单纯放疗组和抗氧化剂保护组每周用 ^{60}Co γ射线照射1次,照射时用自制的4.5 cm厚的铅砖进行屏蔽,铅砖上开有一直径为2.0 cm的圆孔,使射线仅能照射大鼠腿部的肿瘤,照射累计剂量为47 Gy(分4次照射,间隔7 d,照射剂量率为10.8833 Gy/min,剂量依次为10, 10, 12, 15 Gy).在最后1次照射后7 d,处死大鼠,取血清和肝组织,分别检测丙二醛(MDA)含量(采用改进后的硫代巴比妥酸荧光法)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)、含锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)活性(采用改良的盐酸羟胺法)和谷胱甘肽(GSH)含量(采用改良荧光法),谷胱甘肽硫转移酶(GST)活性(采用CDNB法),TAC、NO、NOS(采用南京建成试剂盒)和总蛋白含量(采用考马斯亮蓝G-250染色法).同时取肝组织经40 g/L甲醛固定,石蜡包埋,切片厚度为3 μm,用免疫组化方法检测iNOS的表达,采用博士德试剂盒,DAB显色,棕黄色为阳性染色,

Nikon Eclipse E1000 采图摄像系统(日本)照相, 并用 Leica Q570c 真彩色图像分析仪(德国)进行图像分析, 测定灰度值, 灰度值越高, 表示蛋白表达越低。

统计学处理 实验数据以均值 \pm 标准差(mean \pm SD)表示, 经由 SPSS11.0 的 Oneway ANOVA 中的 LSD 进行统计学分析。

2 结果

单纯辐射组大鼠的血清和肝组织匀浆的 GST 活性与阴性组和模型组比较显著升高($P<0.05$, $P<0.01$), 抗氧化剂保护组血清和肝组织 GST 较单纯辐射组均显著降低($P<0.05$, $P<0.01$); 单纯辐射组肝组织 MDA 含量也较阴性组和模型组显著升高($P<0.01$), 而抗氧化剂保护组 MDA 含量较单纯辐射组显著降低($P<0.01$, 表 1)。各组实验动物的抗氧化系统也有较大变化。单纯辐射组的肝组织 T-SOD、Mn-SOD 与阴性组、模型组比较活性显著降低($P<0.01$), GSH 含量显著降低($P<0.01$); 而抗氧化剂保护组 T-SOD 和 Mn-SOD 活性较单纯辐射组显著升高($P<0.01$); GSH 含量也显著升高($P<0.01$)。TAC 的变化趋势与 SOD 和 GSH 相一致, 单纯辐射组显著降低, 抗氧化剂保护组显著升高($P<0.05$, 表 2)。单纯放疗组肝脏 NO 含量显著升高($P<0.01$), NOS 活性和 iNOS 表达显著增加($P<0.05$), 而抗氧化剂保护组与单纯放疗组相比, NO 含量显著降低($P<0.01$), NOS 活性和 iNOS 表达显著降低($P<0.05$, $P<0.05$, 图 1-4)。

表 1 复方中药抗氧化剂对放疗大鼠血清 GST 和肝组织 GST 和 MDA 的影响(mean \pm SD, $n=10$)

分组	血清 GST (μ kat/L)	肝 prot GST (μ kat/g)	肝 prot MDA (nmol/g)
阴性组	419 \pm 30 ^a	46.0 \pm 1.3 ^b	17.4 \pm 6.8 ^b
模型组	427 \pm 59 ^a	46.8 \pm 2.3 ^b	21.4 \pm 7.2 ^b
放疗组	479 \pm 17	50.3 \pm 1.0	33.7 \pm 8.8
保护组	421 \pm 36 ^a	47.5 \pm 1.0 ^b	21.7 \pm 6.8 ^b

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$, vs 放疗组。

表 2 复合抗氧化剂对放疗大鼠肝组织 T-SOD, Mn-SOD, TAC 和 GSH 的影响(mean \pm SD, $n=10$)

分组	肝 prot T-SOD (μ kat/g)	肝 prot Mn (μ kat/g)	肝 prot-SOD GSH(μ g/g)	肝 prot TAC (μ kat/g)
阴性组	47.0 \pm 5.2 ^b	26.0 \pm 3.5 ^b	0.62 \pm 0.07 ^b	26.8 \pm 7.0 ^a
模型组	48.8 \pm 2.8 ^b	28.8 \pm 2.5 ^b	0.57 \pm 0.06 ^a	26.5 \pm 3.3 ^a
放疗组	39.3 \pm 7.0	18.7 \pm 6.2	0.44 \pm 0.13	20.7 \pm 5.3
保护组	47.7 \pm 4.3 ^b	28.2 \pm 7.7 ^b	0.61 \pm 0.22 ^b	26.3 \pm 1.7 ^a

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$, vs 放疗组。

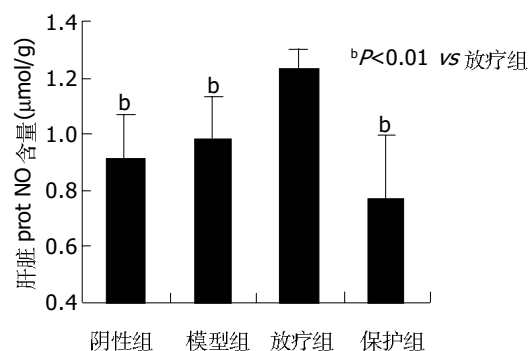


图 1 复方中药抗氧化剂对放疗大鼠肝组织 NO 含量的影响。

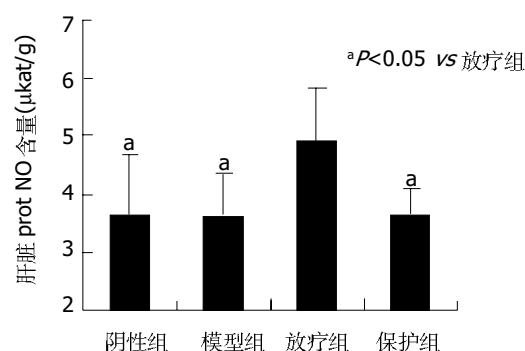


图 2 复方中药抗氧化剂对放疗大鼠肝组织 NOS 活性的影响。

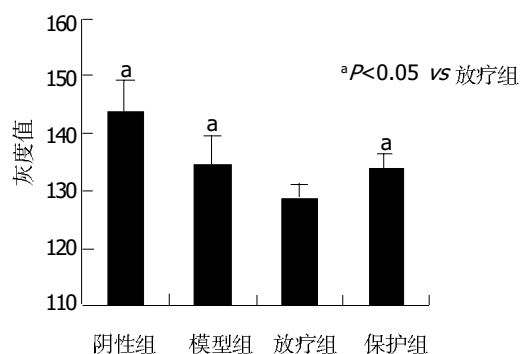


图 3 复方中药抗氧化剂对放疗大鼠肝组织 iNOS 表达的影响。

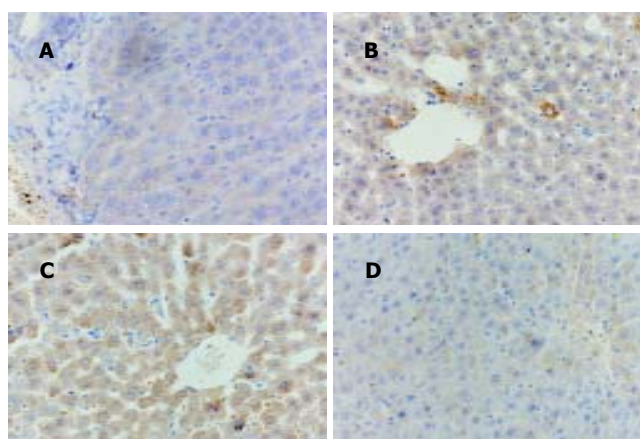


图 4 大鼠肝脏中 iNOS 的表达 SABC $\times 400$ 。A: 阴性组; B: 模型组; C: 放疗组; D: 保护组。

3 讨论

放射治疗主要依靠射线直接杀灭肿瘤。射线的电离作用

会引发大量的自由基,会对周围组织细胞造成损伤^[13]。我们发现,局部辐射可以引起机体全身产生大量自由基,造成全身的活性氧损伤,活性氧损伤产物MDA含量显著升高,而抗氧化剂可以有效抑制MDA的增加^[14]。谷胱甘肽S转移酶是一组细胞内解毒酶,无论是急性还是慢性肝损伤,血清GST的活性均显著升高,对反映肝损伤具有较好的敏感性和特异性,并且在急性肝损伤中早于ALT升高出现,是诊断肝细胞损伤敏感性高,特异性强的酶学指标,具有重要价值^[15-18]。本实验中,单纯辐射组实验动物血清和肝组织中的GST活性明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),充分说明局部放疗可以引起明显的肝损伤,MDA是活性氧代谢产物,也是反映氧化损伤的可靠指标。单纯辐射组动物的肝脏中MDA含量也显著升高($P<0.01$),说明局部放疗存在着严重的肝脏氧化损伤。而抗氧化剂保护组动物的GST和MDA均显著降低($P<0.01$),表明抗氧化剂可以有效地减少自由基反应产物MDA的生成,减轻局部放疗引起的肝损伤,提示局部放疗可以引起肝脏活性氧损伤,而抗氧化剂可以起到有效的保护作用。

超氧化物歧化酶(SOD)是一类抗氧化酶,在真核生物体内分为CuZn-SOD和Mn-SOD,能将超氧阴离子自由基歧化生成过氧化氢和氧气,是机体抗氧化损伤防御体系中的最重要的抗氧化酶之一,有研究发现Mn-SOD是抗辐射损伤的主要酶之一;GSH是机体的另一种重要的抗氧化剂,是“抗氧化剂复合链”的主要成员之一^[19],其最主要的功能是将其他多种抗氧化酶循环再生,增强机体整体的抗氧化能力;总抗氧化力是反映机体整体的抗氧化水平高低的重要指标之一^[20-24]。本实验中单纯辐射组T-SOD, Mn-SOD, GSH和总抗氧化力较对照组显著降低,说明放射治疗过程中,机体的抗氧化损伤体系遭到严重破坏,而抗氧化剂保护组显现出了明显的拮抗作用。

NO是机体内一种作用广泛而性质独特的信号分子,在抗感染、调节血压和血流等正常生理功能中发挥着重要作用^[25-26]。大量研究报道,NO在众多的氧化损伤中发挥着重要作用^[27-31]。而NO生物合成主要是NOS以L-精氨酸和氧分子为底物,以还原型尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)作为辅助因子提供电子,由黄素单核苷酸(FMN)、黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)和四氢生物喋呤(BH₄)传递电子,生成中间体对羟基L-精氨酸,最终生成NO和L-胍氨酸(L-Cit),其中NOS是NO生成的最主要限速因子^[31]。已有报道,在内毒素、细胞因子等刺激下iNOS基因表达增加,生成的大量NO^[32-34]。在本实验中,单纯放疗组肝脏NO含量显著增高,NOS活性和iNOS表达亦显著提高,提示局部放疗可以通过诱导NOS的表达和活性引起肝脏NO含量增加,参与对肝脏的氧化损伤。而抗氧化剂保护组相对降低的NO含量和NOS活性以及iNOS的表达提示,抗氧化剂很可能通过抑制NOS的表达和活性,抑制NO含量的增加,从

而起到有效的保护作用。

总之,局部放疗可以引起放疗部位以外肝脏组织的氧化损伤,而抗氧化剂很可能通过提高T-SOD、Mn-SOD酶的活性、GSH的含量、TAC水平,通过抑制NOS的表达和活性减少NO的生成而发挥保护作用,这为临床放疗过程中最大限度保护正常组织,有效杀灭肿瘤提供一条新的研究思路。

4 参考文献

- Jereczek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41:317-325
- Wang B, Liu X, Wang T. Study of prevention and treatment on acute radioactive injury with huoxue yiqi yangyin recipe. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2000;20:180-182
- Esik O, Csere T, Stefanits K, Lengyel Z, Safrany G, Vonoczky K, Lengyel E, Nemeskeri C, Repa I, Tron L. A review on radiogenic Lhermitte's sign. *Pathol Oncol Res* 2003;9:115-120
- Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients-a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:289-295
- Lorimore SA, Wright EG. Radiation-induced genomic instability and bystander effects: related inflammatory-type responses to radiation-induced stress and injury? *Int J Radiat Biol* 2003;79:15-25
- Agrawal A, Kale RK. Radiation induced peroxidative damage: mechanism and significance. *Indian J Exp Biol* 2001;39:291-309
- Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002;18:872-879
- Karbownik M, Reiter RJ. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;225:9-22
- 张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱. 珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用. *世界华人消化杂志* 2003;11:1497-1499
- 董满库, 崔彦, 周立艳, 施靖华, 王强, 王平, 吉敏, 李晓鸥. 山茱萸碱对肝脏缺血再灌注后氧自由基的影响. *世界华人消化杂志* 2003;11:82-84
- 杜东红, 袁凤仪, 何云, 任渝江. 银杏制剂对大鼠急性肝损伤保护的作用及机制. *世界华人消化杂志* 2003;11:85-87
- 藤书玲, 武希润, 习玲. 一氧化氮和自由基对大鼠急性肝损伤的作用. *世界华人消化杂志* 1999;7:222-223
- De Moor R. Direct and indirect effects of medication (including chemotherapy) and irradiation on the pulp. *Rev Belge Med Dent* 2000;55:321-333
- 秦绪军, 何伟, 海春旭, 梁欣, 张晓迪, 赵康涛, 陈宏莉, 刘瑞. 复合抗氧化剂对荷瘤大鼠⁶⁰Co γ 射线局部照射时血液氧化损伤的影响. *第四军医大学学报* 2002;23:850-852
- Kanbagli O, Balkan J, Aykac-Toker G, Uysal M. Hepatic mitochondrial prooxidant and antioxidant status in ethanol-induced liver injury in rats. *Biol Pharm Bull* 2002;25:1482-1484
- Henrion-Caude A, Flamant C, Roussey M, Housset C, Flahault A, Fryer AA, Chadelat K, Strange RC, Clement A. Liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis is associated with glutathione S-transferase P1 polymorphism. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):913-917
- Giannini E, Risso D, Ceppa P, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, Romagnoli P, Lantieri PB, Testa R. Utility of alpha-glutathione S-transferase assessment in chronic hepatitis C patients with near normal alanine aminotransferase levels. *Clin Biochem* 2000;33:297-301
- Iwai S, Karim R, Kitano M, Sukata T, Min W, Morimura K, Wanibuchi H, Seki S, Fukushima S. Role of oxidative DNA damage caused by carbon tetrachloride-induced liver injury-enhancement of MeIQ-induced glutathione S-transferase placental form-positive foci in rats. *Cancer Lett* 2002;179:15-24
- 海春旭. 抗氧化、抗衰老与疾病控制的研究进展. *疾病控制杂志* 2002;6:289-293

- 20 Salvemini D, Riley DP, Cuzzocrea S. SOD mimetics are coming of age. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:367-374
- 21 秦绪军, 海春旭. 抗氧化理论新进展. 原子能出版社, 2003:117-127
- 22 赵康涛, 海春旭, 梁欣, 张晓迪, 秦绪军, 刘瑞, 陈宏莉, 谷小刚. ⁶⁰Co γ射线照射大鼠损伤作用中硫辛酸对谷胱甘肽的调节与再生. 第四军医大学学报 2003;24:1007-1009
- 23 李军, 孙梅, 韩梅. 宫内窒息鼠损伤肝 NO、SOD 和 NOS 的变化. 世界华人消化杂志 2002;10:177-181
- 24 Niwa Y. Oxidative injury and its defense system in vivo. *Rinsho Byori* 1999;47:189-209
- 25 Harrison DG, Cai H. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production. *Cardiol Clin* 2003;21:289-302
- 26 Rawlingson A. Nitric oxide, inflammation and acute burn injury. *Burns* 2003;29:631-640
- 27 Garvin JL, Ortiz PA. The role of reactive oxygen species in the regulation of tubular function. *Acta Physiol Scand* 2003;179:225-232
- 28 Zhou JF, Cai D, Zhu YG, Yang JL, Peng CH, Yu YH. A study on relationship of nitric oxide, oxidation, peroxidation, lipoperoxidation with chronic chole-cystitis. *World J Gastroenterol* 2000;6:501-507
- 29 谢勇, 周小江, 吕农华, 黄德强, 陈江, 黄缘, 王崇文, 祝金泉, 张昆和. 内源性一氧化氮在反流性食管炎黏膜炎症损伤中的作用. 世界华人消化杂志 2001;9:1213-1214
- 30 Ding SP, Li JC, Jin C. A mouse model of severe acute pancreatitis induced with caerulein and lipopolysaccharide. *World J Gastroenterol* 2003;9:584-589
- 31 湛先保, 李兆申, 段义民, 崔忠敏, 聂时南, 许国铭. 应激状态下胃酸分泌的变化及内源性 NO 作用初步研究. 世界华人消化杂志 2002;10:835-836
- 32 陈会松, 柳利明, 黄华, 杨晋辉. 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义. 世界华人消化杂志 2003;11:838-840
- 33 Kone BC, Kuncewicz T, Zhang W, Yu ZY. Protein interactions with nitric oxide synthases: controlling the right time, the right place, and the right amount of nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:F178-190
- 34 郭津生, 古永亮, 王吉耀, 曹之宪. 结构型与诱生型一氧化氮合酶在大鼠胃溃疡模型中的表达和活性变化. 世界华人消化杂志 2001;9:288-292

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 封面故事 •

World Journal of Gastroenterology 与 Elsevier 合作 国际发行的签字仪式在北京展览馆举行

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (WJG) 与 Elsevier 合作国际发行的签字仪式于 2004-09-03 下午 15:20-16:20 在北京展览馆隆重举行. WJG 与 Elsevier 签字仪式的代表如下:封面照片左一起依次为 Elsevier 北京代表处中国地区经理王春茹, 香港和台北区经理王怡华, 国家自然科学基金委员会科学基金杂志部武长白处长, Elsevier 亚洲出版部经理 Kosasih Iskandarsjah, 世界胃肠病学杂志社社长兼总编马连生, Elsevier 亚洲总裁 Stephen Troth, Elsevier 亚洲促销医学期刊经理 Rosalia Da Garcia, WJG 编辑部主任马景云, Elsevier 期刊市场部经理 Claire Vinycomb.

荷兰 Elsevier 出版的期刊是世界上公认的高品位学术期刊, 他拥有 1800 种电子全文期刊数据库, 并已在清华大学图书馆设立镜像站点: ScienceDirect OnSite (SDOS). 国内 100 所大学图书馆订购了 SDOS 数据库中 1998 年以来的全文期刊. Elsevier 的 1800 种全文电子期刊的学科分类如下: 农业和生物科学, 化学和化学工程学, 临床医学, 计算机科学, 地球和行星学, 工程、能量和技术, 环境科学与技术, 生命科学, 材料科学, 数学, 物理学和天文学, 社会科学. 其中医学类期刊 638 种.

经过 12 个月的友好协商, WJG 与 Elsevier 终于达成国际发行合作协议. 在中华人民共和国的发行权, 由世界胃肠病学杂志社所有, 而除此之外的国际发行权, 由 Elsevier 所有. 1998-2004 年所有的 WJG 电子版刊物将被收入 ScienceDirect. 出版前审读由 Elsevier 负责. 名字、标识及其他代表 WJG 和 Elsevier 的商标将出现在每一期杂志的封面上. WJG 的综合指标, 已达到中国特色的国际化学术期刊的标准, 终于迈进国际化学术期刊的行列. 我们衷心的感谢国家自然科学基金重点学术期刊专项基金的资助, 使 WJG 开始了新的一页, 2003 年由双月刊改为月刊, 2004 年由月刊改为半月刊, 2005 年半月刊改为周刊. WJG 争取在国家、作者、读者、全体编委和社会的大力支持下, 办成一份国际本专业具有突出影响的学术期刊. (世界胃肠病学杂志社 2004-09-05)