

# JNK在室旁核内微量注射催产素对大鼠胃缺血-再灌注调控中的作用

张咏梅, 张文文, 张建福

张咏梅, 张文文, 张建福, 江苏省脑病生物信息重点实验室(徐州医学院) 徐州医学院生理学教研室 江苏省徐州市 221002

张咏梅, 医学博士, 教授, 主要从事中枢神经系统对大鼠胃肠道损伤调控机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30570671

江苏省脑病生物信息重点实验室开放基金资助项目, JSBL0804

作者贡献分布: 张咏梅、张文文及张建福对此文所作贡献均等; 此课题由张建福设计; 研究过程由张文文操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张咏梅提供; 数据分析由张咏梅完成; 本论文写作由张咏梅完成。

通讯作者: 张建福, 教授, 221002, 江苏省徐州市, 徐州医学院生理学教研室. zjf\_xz@sina.com

电话: 0516-83262105

收稿日期: 2009-05-05 修回日期: 2009-06-13

接受日期: 2009-06-15 在线出版日期: 2009-07-08

## JNK mediates the effects of oxytocin microinjected into the paraventricular nucleus on gastric ischemia-reperfusion in rats

Yong-Mei Zhang, Wen-Wen Zhang, Jian-Fu Zhang

Yong-Mei Zhang, Wen-Wen Zhang, Jian-Fu Zhang, Jiangsu Key Laboratory of Brain Disease Bioinformation, Department of Physiology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30570671; the Open Research Fund Program of the Jiangsu Key Laboratory of Brain Disease Bioinformation, No. JSBL0804.

Correspondence to: Professor Jian-Fu Zhang, Department of Physiology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. zjf\_xz@sina.com

Received: 2009-05-05 Revised: 2009-06-13

Accepted: 2009-06-15 Published online: 2009-07-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the molecular mechanism underlying the role of JNK in mediating the effects of oxytocin (OT) microinjected into the paraventricular nucleus (PVN) on gastric ischemia-reperfusion (GI-R) injury.

**METHODS:** Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups: vehicle group, OT group, atosiban group and OT plus atosiban group. GI-R injury was induced in rats

by clamping the celiac artery for 30 min and then reperfusion for 1 h. A cannula was inserted into the unilateral PVN for microinjection of OT. The expression of p-JNK, Bax and Bcl-2 proteins in rat gastric mucosa was examined by Western blot and immunohistochemistry.

**RESULTS:** Compared with the vehicle group, microinjection of OT (600 ng) into PVN significantly decreased the expression of p-JNK and Bax proteins but increased the expression of Bcl-2 protein in gastric mucosa following GI-R (all  $P < 0.01$ ). Pre-administration of atosiban (an OT receptor antagonist) into the lateral cerebral ventricle could prevent the effects of OT ( $F = 56.33$ ,  $P < 0.01$ ;  $F = 145.2$ ,  $P < 0.01$ ,  $F = 49.32$ ,  $P < 0.01$ ), increase the expression of p-JNK and Bax proteins, and decrease the expression of Bcl-2 protein when compared with the OT group.

**CONCLUSION:** Microinjection of OT into PVN attenuates GI-R injury through down-regulation of p-JNK protein, which in turn leads to a decrease in Bax expression and an increase in Bcl-2 expression.

**Key Words:** Gastric ischemia-reperfusion; Paraventricular nucleus; Oxytocin; p-JNK

Zhang YM, Zhang WW, Zhang JF. JNK mediates the effects of oxytocin microinjected into the paraventricular nucleus on gastric ischemia-reperfusion in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(19): 1919-1924

### 摘要

**目的:** 观察胃黏膜细胞c-Jun氨基末端激酶(JNK)在室旁核(PVN)内微量注射催产素(OT)对大鼠胃缺血-再灌注(GI-R)损伤调控中的作用及机制。

**方法:** 将SD大鼠随机分为4组: vehicle组, OT组, OT+atosiban组, atosiban组。采用夹闭大鼠腹腔动脉30 min, 去除动脉夹再灌注1 h的GI-R损伤模型, 于单侧PVN微量注射OT。运用免疫组织化学及免疫印迹等实验技术, 观

### ■背景资料

OT是下丘脑室旁核、视上核神经元产生的一种最早被阐明一级结构, 并能人工合成的肽类激素。OT参与了维持人体心血管和神经内分泌及体液平衡的调节, 同时又是脑内重要的应激激素之一。PVN既是内脏活动的整合中枢, 又是内分泌系统的调控枢纽, 他具有丰富的传入、传出联系, 与脑干和脊髓侧角有直接的纤维投射。PVN大细胞区内有丰富的OT能神经元胞体, 并分布有较高密度的OT受体。

### ■同行评议者

戈之铮, 教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科

## ■研发前沿

机体在出血性休克、颅脑外伤、重大手术、严重感染时均可引起不同程度的胃组织缺血而造成胃黏膜的损伤,如何减轻GI-R损伤已逐渐引起人们的关注。然而,目前对GI-R的研究多集中于胃黏膜局部致损伤因素及其治疗上,而缺乏整体情况下对其调控机制的研究。

察了PVN微量注射OT对GI-R后胃黏膜细胞p-JNK、Bax和Bcl-2蛋白表达的影响。

**结果:**与vehicle组相比,PVN内微量注射OT(600 ng)能明显减少GI-R后胃黏膜细胞p-JNK及Bax的表达(均 $P<0.01$ ),增加Bcl-2的表达( $P<0.01$ )。侧脑室给予OT受体特异性拮抗剂atosiban后,可取消OT的效应,与OT组比较,差异有统计学意义( $F=56.33, P<0.01$ ;  $F=145.2, P<0.01, F=49.32, P<0.01$ ),胃黏膜细胞p-JNK及Bax的表达较OT组明显增加,而Bcl-2的表达减少。

**结论:**PVN微量注射OT减轻GI-R损伤的调控机制,在胃黏膜局部是通过抑制胃黏膜细胞p-JNK和Bax的表达,促进Bcl-2的表达实现的。

**关键词:**胃缺血-再灌注;室旁核;催产素;p-JNK

张咏梅, 张文文, 张建福. JNK在室旁核内微量注射催产素对大鼠胃缺血-再灌注调控中的作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(19): 1919-1924

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1919.asp>

## 0 引言

催产素(oxytocin, OT)主要是在下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)和视上核的大细胞神经元中合成的,与机体的氧化应激反应密切相关。在下丘脑PVN大细胞区内有丰富的OT能神经元胞体,并分布有较高密度的OT受体<sup>[1-4]</sup>,刺激PVN及PVN内微量注射OT能够减少胃酸分泌,减轻胃溃疡<sup>[5]</sup>。我们以前的研究发现电刺激PVN可减轻胃缺血-再灌注(gastric ischemia-reperfusion, GI-R)损伤<sup>[6-7]</sup>,并进一步发现PVN内微量注射OT可剂量依赖性减轻GI-R损伤<sup>[8]</sup>,那么,OT减轻GI-R损伤的局部分子机制是什么?近年来,在研究缺血器官的细胞凋亡及增殖修复的细胞信号转导通路中,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号转导通路备受关注。MAPKs是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是公认的与细胞增殖分化凋亡调控密切相关的细胞内信号转导酶类<sup>[9-10]</sup>,其中,c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal protein kinase, JNKs)通路是MAPK中重要的通路之一,是细胞应激反应诱导细胞凋亡的主要信号转导途径。JNK通路被激活后,伴有活化蛋白1(activator protein-1, AP-1)与cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)调控凋亡相关基因家族成员的差异性表达,如Bad、Bax的表达上调与Bcl-2、Bcl-xL的

表达下调<sup>[11-13]</sup>。近来研究表明心肌、肾脏和脑等重要脏器缺血或缺血-再灌注均可引起p-JNK的活化<sup>[14-16]</sup>,我们的研究也表明GI-R后30 min、1、3和6 h均可促进p-JNK在胃黏膜的表达,电刺激PVN后,通过抑制胃黏膜p-JNK的表达,从而减轻GI-R损伤<sup>[17]</sup>。但有关JNK是否参与了OT对GI-R的调控作用尚未见报道,因此,本文通过建立GI-R模型,应用核团微量注射、免疫组织化学、免疫印迹等方法,探讨了p-JNK在PVN内微量注射OT对GI-R损伤调控中的作用及其机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 成年健康的Sprague-Dawley(SD)大鼠(220-240 g),雌雄不拘,由徐州医学院实验动物中心(使用许可号:SYXK[su]2002-0038)提供。OT购自上海第一生化药业有限公司;atosiban购自深圳翰宇生物工程有限公司。P-JNK小鼠mAb以及Bax、Bcl-2兔多克隆抗体、PowerVision™二步法免疫组织化学检测系统、DAB显色试剂盒、枸橼酸盐缓冲盐溶液、碱性磷酸酶标记的羊抗兔IgG和羊抗鼠IgG、多聚赖氨酸溶液购自北京中杉生物技术有限公司;碱磷酶底物NBT/BCIP显色浓缩液购自美国Promega Technology。其他试剂均为市售化学纯。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组:**实验前禁食24 h,自由饮水。将SD大鼠随机分为4组,每组6只:PVN内微量注射生理盐水0.3 μL后进行GI-R组(vehicle组),PVN内微量注射OT 600 ng/0.3 μL后进行GI-R组(OT组),侧脑室内微量注射atosiban 1.2 μg/5 μL后再进行PVN内微量注射OT 600 ng/0.3 μL,然后制备GI-R组(OT+atosiban组),侧脑室内微量注射atosiban 1.2 μg/5 μL后进行GI-R组(atosiban组)。

**1.2.2 PVN或侧脑室微量注射:**动物在麻醉下(10%水合氯醛400 mg/kg ip)固定于脑立体定位仪上,按照Paxinos和Watson脑图谱<sup>[18]</sup>及我们以前的方法<sup>[3]</sup>定位PVN(坐标:AP 1.5 mm, R 0.4 mm, H 7.7-7.8 mm,门齿瓣低于耳间连线3.3 mm)和侧脑室(坐标:AP 1.0 mm, L 1.5 mm, H 4.5 mm.),在2 min内将OT 600 ng/0.3 μL微量注射到PVN或将atosiban 1.2 μg/5 μL注射到侧脑室。vehicle组注射等体积的生理盐水。

**1.2.3 GI-R动物模型的制备:**按Wada *et al*<sup>[19]</sup>方法进行。实验大鼠水合氯醛麻醉后,仔细分离腹腔动脉与周围组织,用小动脉夹夹闭腹腔动脉30 min后去除动脉夹恢复血流再灌注60 min。实验结束后取胃计数胃黏膜损伤指数,测量完损伤

## ■相关报道

Zhou *et al*发现氧化应激引起小肠上皮细胞凋亡时JNK1/2表达迅速增加,抑制JNK信号通路的激活可减轻H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的细胞凋亡。Mitsuyama *et al*发现酒精引起胃黏膜损伤形成过程中,JNK可被快速激活后高水平表达。

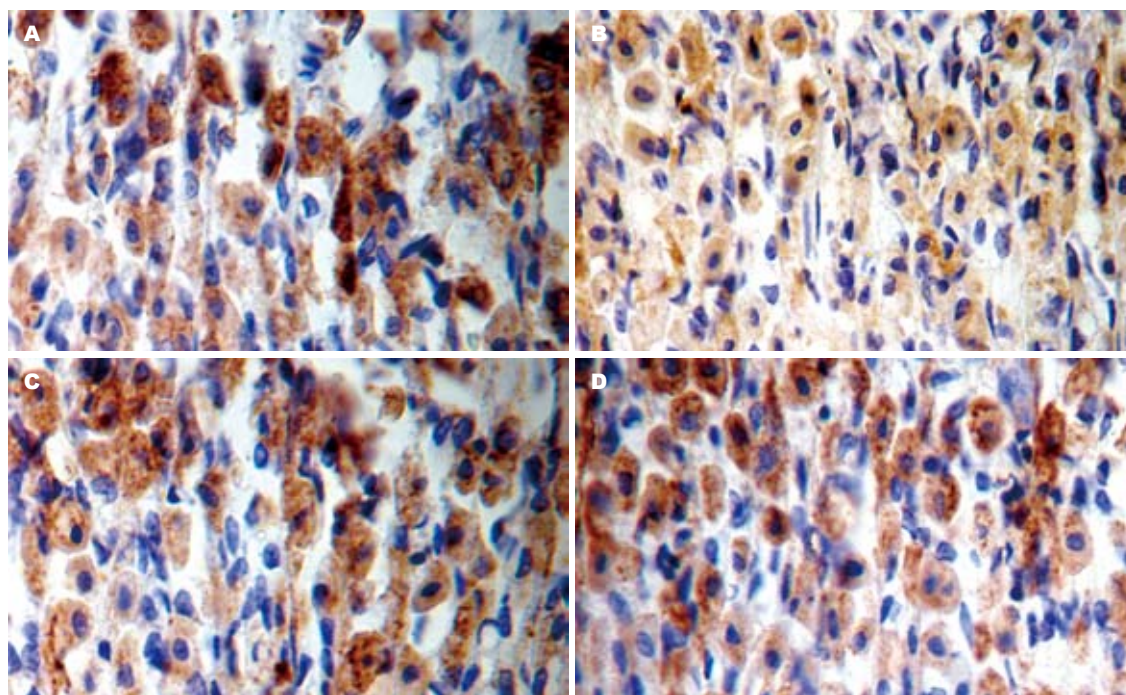


图 1 PVN内微量注射OT对GI-R后胃黏膜p-JNK表达的影响( $\times 400$ ). A: vehicle组; B: OT组; C: atosiban+OT组; D: atosiban组.

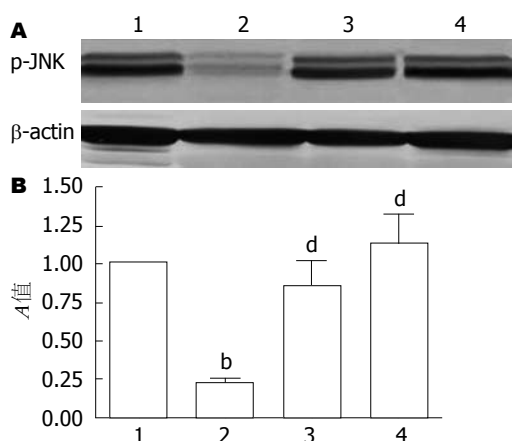


图 2 PVN内微量注射OT对GI-R后胃黏膜p-JNK水平的影响. 1: vehicle组; 2: OT组; 3: atosiban+OT组; 4: atosiban组. <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 1组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 2组.

指数后将胃组织在10%中性甲醛溶液内固定, 石蜡包埋切片后用于免疫组织化学染色.

**1.2.4 免疫组织化学染色法:** 按照北京中杉生物技术有限公司提供的PowerVision™二步法免疫组织化学检测系统进行. DAB显色, 苏木精复染, 梯度乙醇脱水, 中性树脂封片. 光镜下观察到胞质内有棕色颗粒者即为阳性细胞. 用Image-Pro Plus图像分析系统对阳性细胞数进行半定量分析. 以高倍视野下累积吸光度(I<sub>A</sub>)作为分析指标. 对照实验以PBS缓冲液代替一抗. 每例3张间断切片, 每张切片随机选取10个视野, 取平均值.

**1.2.5 蛋白免疫印迹法测定p-JNK、Bax蛋白表达**

量: 将已制备的细胞蛋白提取液测其蛋白浓度后, 经100℃水浴变性5 min, 按每孔30 μL蛋白上样, 经10% SDS-PAGE分离后, 以湿转移法转至NC膜上, 室温封闭3 h, 加入一抗(p-JNK 1:200、Bax 1:800), 4℃过夜, 洗膜后加入相应的碱性磷酸酶标记的二抗, 室温孵育2 h, 洗膜后加入显色剂(NBT/BCIP显色试剂盒), 反应达到要求后流水洗涤终止反应. 条带经图像处理仪行激光扫描后测各条带吸光度(A), 以相应区带的A值相对于对照组的倍数表示.

**统计学处理** 采用SPSS9.0 for Windows统计软件包, 数据以mean±SD表示, 多组间比较采用完全随机设计方差分析法(One-way ANOVA).  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 分别表示两组数据间有显著性差异或有非常显著性差异.

## 2 结果

**2.1 PVN内微量注射OT对GI-R后胃黏膜p-JNK表达水平的影响** p-JNK阳性细胞主要表达在胃黏膜上层细胞胞质中, PVN微量注射OT(600 ng)可明显减少GI-R 1 h(vehicle组)后p-JNK蛋白的表达水平( $P < 0.01$ ), 而atosiban可取消OT的这种效应, 与vehicle组无明显差异( $F = 56.33$ , 图1-2).

**2.2 PVN内微量注射OT对GI-R后胃黏膜Bax表达水平的影响** Bax阳性细胞主要表达在胃黏膜中下层胃底腺细胞胞质中, 在黏膜上皮细胞中表达不明显. GI-R 1 h(vehicle组)后胃黏膜

### ■创新盘点

本研究首次报道PVN内微量注射OT后, 通过抑制胃黏膜细胞p-JNK的激活, 促进Bcl-2的表达, 抑制Bax的表达, 从而减轻GI-R损伤.



### ■应用要点

本研究对阐明GI-R损伤的中枢及外周机制具有重要价值,为临床防治GI-R损伤提供了实验基础和理论依据,并为临床治疗胃黏膜损伤提供了可能的药物作用靶点。

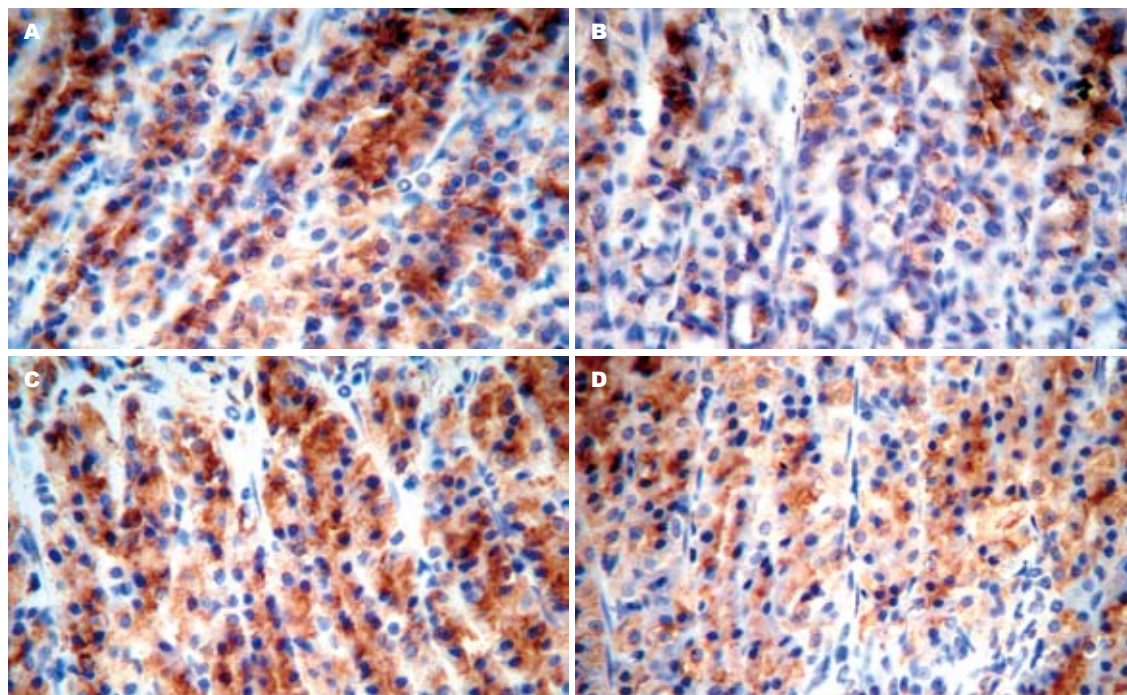


图3 PVN内微量注射OT对GI-R后胃黏膜Bax表达的影响( $\times 400$ )。A: vehicle组; B: OT组; C: atosiban+OT组; D: atosiban组。

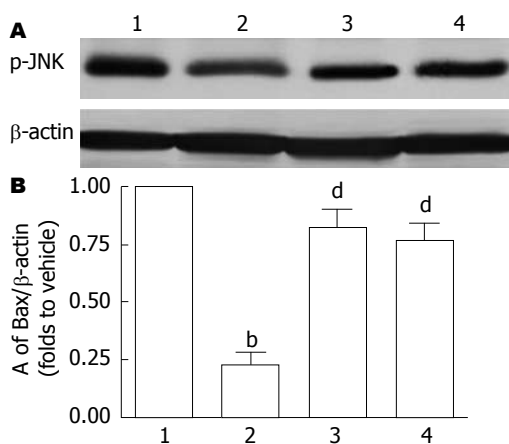


图4 PVN内微量注射OT对GI-R后胃黏膜Bax水平的影响。1: vehicle组; 2: OT组; 3: atosiban+OT组; 4: atosiban组。  
<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 1组; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 2组。

Bax蛋白水平较高, PVN微量注射OT(600 ng)后, Bax蛋白水平较vehicle组明显减少( $P<0.01$ ), 而atosiban可阻断OT的这种效应( $F=145.2$ ,  $P<0.01$ , 图3-4)。

**2.3 PVN内微量注射OT对GI-R后胃黏膜Bcl-2表达的影响** 大鼠胃黏膜Bcl-2阳性细胞主要表达在胃黏膜中下层胃底腺细胞胞质中, 在黏膜上皮细胞中表达不明显。GI-R 1 h后(vehicle组)胃黏膜Bcl-2蛋白水平较低, PVN微量注射OT(600 ng, OT组)后, Bcl-2蛋白水平较vehicle组明显升高( $P<0.01$ ), 而atosiban可阻断OT的这种效应( $F=49.32$ ,  $P<0.01$ , 图5)。

### 3 讨论

我们最近的研究已经发现GI-R 1 h可引起胃黏膜片状、条索状、点状的出血性损伤, 单侧微量注射OT到PVN后, 能明显减轻GI-R损伤, 并且有剂量依赖性。将OT受体拮抗剂atosiban侧脑室注射后, 可阻断OT对GI-R损伤的保护效应, 胃黏膜损伤明显加重, 表明OT对GI-R损伤的保护作用, 是通过PVN内的OT受体实现的<sup>[8]</sup>。但参与这种保护效应的局部因素尚不清楚。

本研究发现PVN内微量注射OT能够明显减少p-JNK在胃黏膜细胞中的表达, 并降低Bax的蛋白水平, 增加Bcl-2的蛋白表达。脑室内注射OT受体拮抗剂atosiban可取消这些效应。表明PVN内微量注射OT后, 在胃黏膜局部通过抑制黏膜细胞JNKs信号通路的激活, 从而对GI-R损伤产生保护作用。

GI-R导致的胃黏膜细胞损伤实际上是一种氧化应激反应, 在缺血-缺氧、氧自由基、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等胞外刺激信号的作用下, 可激活MAPKs信号蛋白通路。在哺乳动物细胞内已明确了5条MAPK信号转导通路, 分别为细胞外信号调节激酶(ERK1/ERK2, 也称为p44/42 MAPK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK1/JNK2)、p38 MAPK( $\alpha$ 、 $\beta$ )、ERK5/BMK1和ERK3/4通路。在多种脏器如心、脑、肾等缺血-再灌注后均可激活JNK信号转导通路<sup>[11,14-15]</sup>。Zhou *et al*发现氧化应激引起小肠上皮细胞凋亡时JNK1/2表达迅速

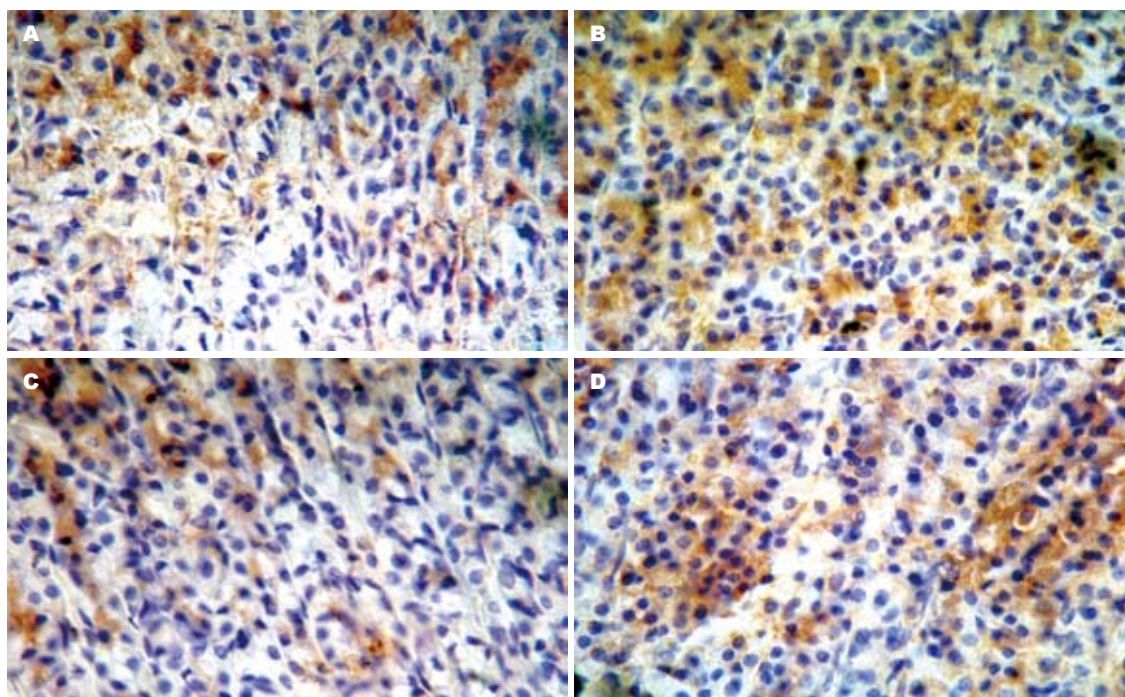


图 5 PVN内微量注射OT对GI-R后Bcl-2表达的影响( $\times 400$ ). A: vehicle组; B: OT组; C: atosiban+OT组; D: atosiban组.

#### ■同行评价

本研究选题新颖, 设计合理, 结果可靠, 对临床具有一定的指导意义.

增加, 抑制JNK信号通路的激活可减轻 $H_2O_2$ 诱导的细胞凋亡<sup>[20]</sup>. Mitsuyama *et al*发现酒精引起胃黏膜损伤形成过程中, JNK可被快速激活后高水平表达<sup>[21]</sup>, 我们前期的研究也证实p-JNK的激活参与缺血-再灌注后胃黏膜细胞的损伤, 是重要的致损伤因素之一<sup>[17]</sup>. 在本研究中进一步发现PVN微量注射OT能通过抑制GI-R胃黏膜细胞p-JNK的激活, 从而减轻GI-R损伤.

此外, JNK与细胞凋亡的关系密切, 他参与了多种凋亡相关基因的转录调控. 与细胞凋亡和增殖有关的基因中, Bcl-2和Bax基因是重要的调节因子<sup>[22-27]</sup>. 现在发现了一系列与Bcl-2基因相关的基因, 统称为Bcl-2家族, 其基因家族产物包括抗凋亡(Bcl-2、Bcl-x)和促凋亡(Bax、Bad、Bak)2类蛋白. Bcl-2和Bax蛋白水平的高低与凋亡调控直接相关, Bax表达增多占优势时, Bax之间同型二聚体增多, 诱导细胞凋亡发生. Bcl-2表达增多时, 将阻止Bax之间形成同型二聚体, 而形成Bcl-2/Bax二聚体, 使细胞凋亡减少、增殖增加. Bcl-2/Bax蛋白之间的比例, 是决定对细胞凋亡抑制作用强弱的关键因素, Bcl-2和Bax协同调节细胞凋亡, 影响胃黏膜损伤过程<sup>[28-30]</sup>. 本研究发现, PVN微量注射OT后, 使GI-R的胃黏膜细胞中Bcl-2表达升高, 同时抑制了Bax的表达. 表明PVN微量注射OT通过抑制Bax的表达, 促进Bcl-2的表达, 从而减轻GI-R损伤.

总之, PVN内微量注射OT后, 在胃黏膜局部通

过抑制胃黏膜细胞p-JNK的激活, 从而促进Bcl-2的表达, 抑制Bax的表达, 进而促进细胞增殖、抑制细胞凋亡, 发挥对GI-R胃黏膜的保护作用.

#### 4 参考文献

- Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81: 629-683
- Neumann ID. Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 858-865
- Herman JP, Flak J, Jankord R. Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Prog Brain Res* 2008; 170: 353-364
- Yang Z, Han D, Coote JH. Cardiac sympatho-excitatory action of PVN-spinal oxytocin neurones. *Auton Neurosci* 2009; 147: 80-85
- Asad M, Shewade DG, Koumaravelou K, Abraham BK, Vasu S, Ramaswamy S. Effect of centrally administered oxytocin on gastric and duodenal ulcers in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22: 488-492
- Zhang YM, Wei EQ, Li L, Qiao WL, Wang L, Zhang JF. Extracellular signal-regulated kinase pathways may mediate the protective effect of electrical stimulation of the paraventricular nucleus against ischaemia-reperfusion injury of the gastric mucosa. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 742-752
- Zhang JF, Zhang YM, Yan CD, Zhou XP. Neuroregulative mechanism of hypothalamic paraventricular nucleus on gastric ischemia-reperfusion injury in rats. *Life Sci* 2002; 71: 1501-1510
- 张咏梅, 张文文, 张建福. Akt参与室旁核内注射微量催产素减轻大鼠胃缺血-再灌注损伤. *基础医学与临床* 2009; 29: 234-237
- 王玉, 孙黎光, 夏春辉, 叶丽平, 张莹. 在Fas诱导Bel-7402细胞凋亡中p38MAPK调节Bcl-2的表达. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3184-3189
- Davis RJ. The mitogen-activated protein kinase



- signal transduction pathway. *J Biol Chem* 1993; 268: 14553-14556
- 11 Hu BR, Wieloch T. Tyrosine phosphorylation and activation of mitogen-activated protein kinase in the rat brain following transient cerebral ischemia. *J Neurochem* 1994; 62: 1357-1367
  - 12 Bogoyevitch MA, Kobe B. Uses for JNK: the many and varied substrates of the c-Jun N-terminal kinases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2006; 70: 1061-1095
  - 13 Dhanasekaran DN, Reddy EP. JNK signaling in apoptosis. *Oncogene* 2008; 27: 6245-6251
  - 14 Herdegen T, Claret FX, Kallunki T, Martin-Villalba A, Winter C, Hunter T, Karin M. Lasting N-terminal phosphorylation of c-Jun and activation of c-Jun N-terminal kinases after neuronal injury. *J Neurosci* 1998; 18: 5124-5135
  - 15 House SL, Branch K, Newman G, Doetschman T, Schultz Jel J. Cardioprotection induced by cardiac-specific overexpression of fibroblast growth factor-2 is mediated by the MAPK cascade. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H2167-H2175
  - 16 Kunduzova OR, Bianchi P, Pizzinat N, Escourrou G, Seguelas MH, Parini A, Cambon C. Regulation of JNK/ERK activation, cell apoptosis, and tissue regeneration by monoamine oxidases after renal ischemia-reperfusion. *FASEB J* 2002; 16: 1129-1131
  - 17 Li L, Zhang YM, Qiao WL, Zhang JF, Wang L. Role of mitogen-activated protein kinases in the regulation of paraventricular nucleus to gastric ischemia-reperfusion injuries. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 1082-1087
  - 18 Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2<sup>nd</sup> ed. Sydney: Academic Press, 1986: F23-F26
  - 19 Wada K, Kamisaki Y, Kitano M, Kishimoto Y, Nakamoto K, Itoh T. A new gastric ulcer model induced by ischemia-reperfusion in the rat: role of leukocytes on ulceration in rat stomach. *Life Sci* 1996; 59: PL295-PL301
  - 20 Zhou Y, Wang Q, Evers BM, Chung DH. Signal transduction pathways involved in oxidative stress-induced intestinal epithelial cell apoptosis. *Pediatr Res* 2005; 58: 1192-1197
  - 21 Mitsuyama K, Tsuruta O, Matsui Y, Harada K, Tomiyasu N, Suzuki A, Takaki K, Masuda J, Handa K, Satoh Y, Bennett BL, Toyonaga A, Sata M. Activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) signalling in experimentally induced gastric lesions in rats. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 24-29
  - 22 欧希龙, 颜芳, 关云艳, 孙为豪, 杨柳, 陈国胜, 产松苗, 陈宝安. 血管生成素-1对胃癌细胞Bcl-2和Bax表达的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3605-3609
  - 23 郭文娟, 王爱英. 凋亡抑制基因Bcl-xL的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2871-2876
  - 24 Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281: 1322-1326
  - 25 Brunelle JK, Letai A. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family. *J Cell Sci* 2009; 122: 437-441
  - 26 Susnow N, Zeng L, Margineantu D, Hockenbery DM. Bcl-2 family proteins as regulators of oxidative stress. *Semin Cancer Biol* 2009; 19: 42-49
  - 27 Knudson CM, Brown NM. Mitochondria potential, bax "activation," and programmed cell death. *Methods Mol Biol* 2008; 414: 95-108
  - 28 Adams JM, Cory S. Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 488-496
  - 29 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Pajdo R, Konturek JE, Kwiecień S, Taut A, Hahn EG. Apoptosis in gastric mucosa with stress-induced gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 211-225
  - 30 Konturek PC, Pierzchalski P, Konturek SJ, Meixner H, Faller G, Kirchner T, Hahn EG. Helicobacter pylori induces apoptosis in gastric mucosa through an upregulation of Bax expression in humans. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 375-383

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 汤姆森—路透公布 2008 年 WJG 影响因子 2.081

本刊讯 据汤姆森-路透科技信息集团2009-06-19发布《期刊引证报告》(*Journal Citation Reports*)的统计结果: *World Journal of Gastroenterology(WJG)*的总被引次数(TC): 10 822; 影响因子(IF): 2.081; 即年指数: 0.274; 论文数量: 1112; 半衰期: 3.1; 特征因子(EF): 0.05006. 特征因子这个指标是今年期刊引证报告里新加的一个指标. 与影响因子不同的是, 这个指标不仅考察了引文的数量, 而且考虑了施引期刊的影响力, 即: 某期刊如果越多地被高影响力的期刊引用, 则该期刊的影响力也越高. 正如Google考虑超链接的来源, 特征因子也充分考虑引文的来源, 并在计算中赋予不同施引期刊的引文以不同的权重. 特征因子分值的计算基于过去5年中期刊发表的论文在期刊引证报告统计当年的被引用情况. 与影响因子比较, 期刊特征因子分值的优点主要有: (1)特征因子考虑了期刊论文发表后5年的引用时段, 而影响因子只统计了2年的引文时段, 后者不能客观地反映期刊论文的引用高峰年份; (2)特征因子对期刊引证的统计包括自然科学和社会科学, 更为全面、完整; (3)特征因子的计算扣除了期刊的自引; (4)特征因子的计算基于随机的引文链接, 通过特征因子分值可以较为合理地测度科研人员用于阅读不同期刊的时间. 在55种国际胃肠病学和肝病学期刊中, *WJG*的EF, TC和IF分别名列第6, 9, 32位. (*WJG*编辑部主任: 程剑侠 2009-06-20)