

文章编号:1004-7220(2013)03-0344-06

# 流动剪应力对丹酚酸 B 抑制血小板聚集的影响

常青<sup>1,2</sup>, 郭宇飞<sup>1</sup>, 游云<sup>1</sup>, 杨洪军<sup>1</sup>, 梁日欣<sup>1</sup>, 殷小杰<sup>1</sup>, 李文<sup>1</sup>, 廖福龙<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 陕西中医学院 药学院, 西安 712046)

**摘要:** 目的 研究流动剪应力对丹酚酸 B 抑制血小板聚集的影响及其可能的机制。方法 采用生物力学药理学的方法, 2×4 析因设计分组, 利用 BioFlux 1000 控剪应力微流培养系统, 分别施以 0.02、1.5 Pa 剪应力并联合 4 个剂量的丹酚酸 B 对血管内皮细胞 (HUVECs) 进行预处理 20 h, 收集上清液, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测细胞上清液中 6-keto-PGF1 $\alpha$  和 vWF 含量; 检测上清液对 ADP 诱导的血小板聚集的影响; 免疫荧光法分析流动内皮细胞胞浆 vWF 含量。结果 与低剪应力流动条件相比, 1.5 Pa 剪应力联合 100  $\mu$ g/mL 丹酚酸 B 能显著提高内皮细胞分泌 6-keto-PGF1 $\alpha$  的量 ( $P < 0.05$ ); 细胞上清液明显抑制了血小板聚集 ( $P < 0.05$ )。剪应力的变化显著影响血管内皮细胞释放 vWF ( $P < 0.01$ ), 而丹酚酸 B 对血管内皮细胞释放 vWF 无明显影响。结论 丹酚酸 B 可能通过促进血管内皮细胞分泌 PGI<sub>2</sub> 发挥抗血小板聚集的效应。从血流/血管/血液相互作用的角度看, 正常的流动剪应力是丹酚酸 B 发挥抗血小板聚集效应的有利条件之一。

**关键词:** 剪应力; 丹酚酸 B; 血管内皮细胞; 血小板

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

## Influence of fluid shear stress on anti-platelet aggregation of salvianolic acid B

CHANG Qing<sup>1,2</sup>, GUO Yu-fei<sup>1</sup>, YOU Yun<sup>1</sup>, YANG Hong-jun<sup>1</sup>, LIANG Ri-xin<sup>1</sup>,  
YIN Xiao-jie<sup>1</sup>, LI Wen<sup>1</sup>, LIAO Fu-long<sup>1</sup> (1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2. *College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China*)

**Abstract: Objective** To study effects of flow shear stress combined with salvianolic acid B (Sla B) on anti-platelet aggregation and its possible mechanism under the theoretical framework of biomechanopharmacology. **Methods** 2×4 factor experimental design was employed. By using Bioflux 1000 microfluidic system, shear stresses of 0.02 Pa and 1.5 Pa were applied together with four levels of Sla B concentration treatment on human vascular endothelial cells (HUVECs) for 20 hours. Then the cell supernatant was collected to detect concentration of 6-keto-PGF1 $\alpha$  and vWF by ELISA and their effects on ADP-induced platelet aggregation were tested. Immunofluorescence method was used to detect vWF in endothelial cell cytoplasm. **Results** Physical shear stress of 1.5 Pa combined with Sla B of 100  $\mu$ g/mL could significantly promote the endothelial secretion of 6-keto-PGF1 $\alpha$  as compared to low shear stress condition ( $P < 0.05$ ). The endothelial cell supernatant under shear stress of 1.5 Pa showed an obvious anti-platelet aggregation effect. As the single factor, shear stresses significantly influenced vWF secretion ( $P < 0.01$ ), but Sla B had no obvious effects on vWF secretion. **Conclusions** Sla B inhibited ADP-induced platelet aggregation by increasing endothelial secretion of PGI<sub>2</sub> under physical shear stresses. From the view of biomechanopharmacology (interaction between blood flow, blood vessel and blood), the physical flow shear stress is beneficial for the anti-thrombosis effect of Sla B.

**Key words:** Shear stress; Salvianolic acid B (Sla B); Endothelial cells; Platelet aggregation

收稿日期:2013-04-20; 修回日期:2013-05-30

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81274006)。

通讯作者:游云, 副研究员, Tel:(010)64014411-2948, E-mail: youyunrice@126.com; 廖福龙, 研究员, E-mail: fulong\_liao@126.com。

血栓性疾病对人类健康有很大危害性,其中心脑血管血栓栓塞导致死亡率和致残率很高。活血化瘀中药广泛用于临床。血栓形成有3个主要因素:(1)血管壁改变(内皮细胞损伤、抗栓功能减弱);(2)血液成分改变(纤维蛋白原增加、血小板活化等);(3)血流状态改变(血流缓慢或涡流形成)。在生理情况下,完整无损的血管内皮细胞具有抗栓功能,它通过合成和分泌前列环素( $PGI_2$ )和一氧化氮(NO)抑制血小板的黏附、活化与聚集。 $PGI_2$ 是迄今活性最强的血小板聚集内源性抑制剂,它能抑制ADP等诱导的血小板聚集。

血液在血管内流动对血管内皮细胞产生了平行于血流方向的剪应力(即血流对血管内皮的摩擦力),以及垂直于血流方向的应力(包括压力与牵张力),其中血流剪应力与血管的相互作用及其生物学效应是当前的研究热点。血流剪应力对于维持内皮细胞稳态具有积极效应<sup>[1]</sup>。血流剪应力具有双刃剑样的效应,血小板在受到高的流体剪应力作用,即使无外源化学因素诱导剂存在情况下,也可以发生活化,产生稳定的聚集及释放反应<sup>[2]</sup>。而正常的血流剪应力影响血管内皮细胞分泌 $PGI_2$ /vWF这对效应立立的物质。适当调整血流剪应力则可维持凝血、止血功能的正常生理状态,从而防治血栓性疾病。

丹酚酸B广泛用于临床血栓性疾病的防治,研究报道丹酚酸B与剪应力联合作用可通过 $I\kappa B$ - $\alpha$ 降解和p65的核内移位,抑制TNF- $\alpha$ 诱导的NF- $\kappa B$ 活性;而丹酚酸B与剪应力的联合作用可调节3种黏附分子VCAM-1、ICAM-1以及E-selectin<sup>[3]</sup>。但是到目前为止,尚未见剪应力联合丹酚酸B对血管内皮细胞分泌 $PGI_2$ /vWF这对影响血小板聚集的相互对立物质的研究报道。本研究假设丹酚酸B与剪应力可能通过降低vWF或者升高 $PGI_2$ 发挥抗血小板聚集效应。由于 $PGI_2$ 不稳定,被迅速降解为6-keto-PGF $1\alpha$ ,本实验通过检测6-keto-PGF $1\alpha$ 的量来反应内皮细胞分泌 $PGI_2$ 的量。

## 1 材料与方法

### 1.1 受试药物

注射用丹参多酚酸盐(上海绿谷制药,批号12112923)50 mg(含丹参乙酸镁40 mg)溶解于1 mL生理盐水中,丹参乙酸镁浓度为40 mg/mL,分

装后置于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 低温冰箱备用。

### 1.2 动物

雄性SD大鼠10只,( $280 \pm 10$ )g(北京维通利华实验动物技术公司)。

### 1.3 细胞株及培养试剂

原代人脐静脉内皮细胞(HUVECs)(ScienCell,美国,批号5138)。内皮细胞专用培养基(ScienCell,美国),pH 7.2磷酸盐缓冲液(PBS,赛默飞世尔生化公司),胰蛋白酶(Gibco)。

### 1.4 试剂

Fibronectin(Sigma,批号058k7550),vWF兔抗人抗体(Wuhan Boster,中国,批号BA0615),SABC-FITC免疫组化试剂盒(Wuhan Boster,中国,批号08B21C),DAPI染液(Wuhan Boster,批号06K03A76),6-keto-PGF $1\alpha$ 检测试剂盒(ELISA)(Cayman,美国,批号0443864),vWF检测试剂盒(ELISA)(Uscn,中国,批号L130307196)。

### 1.5 仪器

Bioflux1000控剪应力微流细胞培养系统及全自动分析工作站(Fluxion,美国);Bioflux48孔微流培养板(Fluxion,美国);MCO-15AC CO $_2$ 培养箱(三洋);PTS-6A离心机(北京时代北利);LBH血小板聚集仪(北京普利生);M5型多功能酶标仪(MDS,美国)。

### 1.6 方法

**1.6.1 分组** 本实验设计为双因素析因实验( $2 \times 4$ 析因),剪应力与药物为双因素。流动剪应力设为2个水平(0.02、1.5 Pa),分别代表脐带静脉低流动和正常血流剪应力水平<sup>[4,6]</sup>;药物分为不给药(0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )及低(16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、中(40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、高(100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )共4个剂量水平,中等剂量为该注射剂临床使用量的等效剂量。共设8个组,各组n=6。

**1.6.2 药物与流动预处理** 采用BioFlux 1000控剪应力微流培养系统<sup>[7]</sup>在流动条件下培养内皮细胞,血管内皮细胞(HUVECs)培养于Bioflux 48孔板<sup>[8]</sup>,即铺被Fibronectin(50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )于48孔微流培养板,50  $\mu\text{L}$ 内皮细胞悬液( $2 \times 10^6 \sim 3 \times 10^6/\text{mL}$ )加至outlet孔,施加0.2 Pa剪应力,使细胞在观察通道分布并贴壁生长后,置37  $^\circ\text{C}$ 孵箱过夜。第2天,待微流观察通道的细胞达到80%~90%融合后,将含有不同浓度药物的培养基分别加至各孔,阴性对照

组加入含等体积 PBS 的培养基,每孔 1 mL。分别施加 0.02、1.5 Pa 剪应力,使不同水平剪应力与不同剂量药物处理细胞 20 h。然后收集各组培养基,迅速置于 -80 °C 低温冰箱,备用。

**1.6.3 免疫荧光法检测 vWF** 细胞上清液收集完成后,在 0.05 Pa 流动条件下,以 PBS 将细胞表面残留培养液洗掉。加入新鲜配制的 4% 多聚甲醛固定 15 min,蒸馏水冲洗。加入 0.1% triton 室温下孵育 10 min,增加细胞膜通透性。加入 BSA 室温孵育 1 h 封闭非特异结合位。加入兔抗人 vWF 抗体,4 °C 孵育过夜。次日依次加入生物素化的二抗、FITC 室温孵育 1 h, PBS 冲洗未结合的 FITC,加入 DAPI 染液,室温孵育 20 min 后以 PBS 冲洗。然后在 Nikon Ti-s 倒置荧光显微镜,以 FITC 荧光模块采集 vWF 蛋白的荧光图片;以 DAPI 荧光模块采集细胞核的荧光图片,通过 QICAM CCD 采图观察药物与剪应力对血管内皮细胞 vWF 表达的影响(增益值设为 20,曝光时间 500 ms)。

**1.6.4 ELISA 法检测细胞上清液 6-keto-PGF1 $\alpha$  和 vWF** 细胞上清液中 6-keto-PGF1 $\alpha$  和 vWF 含量采用 ELISA 法检测,检测及计算方法按照试剂盒步骤进行。

**1.6.5 血小板聚集的测定** 大鼠以 20% 乌拉坦 (1.0 g/kg) 麻醉,腹主动脉取血,3.8% 枸橼酸钠溶液 (1:9) 抗凝,800 r/min 离心 10 min,制备富血小板血浆 (platelet rich plasma, PRP),再以 3 000 r/min 离心 15 min,制备贫血小板血浆 (platelet poor plasma, PPP),以 PPP 调节 PRP 至显微镜下血小板计数为  $5 \times 10^8$ /mL,测定 ADP 诱导的聚集试验。经过剪应力及药物联合处理细胞 20 h 后的上清液与 PRP 孵育 5 min,以 5  $\mu$ L ADP 诱导血小板聚集,用 LBH 血小板聚集仪(比浊法)检测血小板最大聚集率。

## 1.7 统计方法

以 Bioflux Montage Intensity Module 对图像进行荧光强度量化分析,数据输入 GraphPad Prism 5.0 统计软件,采用双因素析因设计计量资料的方差分析进行统计学处理。两组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  设为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 剪应力联合丹酚酸 B 对血管内皮细胞分泌 vWF 至细胞上清液的影响

丹酚酸 B 联合流动剪应力对内皮细胞上清液 vWF 含量的影响见图 1。双因素方差分析结果(见表 1)表明,对于内皮细胞分泌 vWF,丹酚酸 B 与剪应力未见明显交互作用 ( $P > 0.05$ );剪应力作为单因素明显影响血管内皮细胞分泌 vWF ( $P < 0.01$ ),与 0.02 Pa 流动条件相比,1.5 Pa 流动可以显著提高 vWF 的分泌量;丹酚酸 B 作为单因素对内皮细胞分泌 vWF 无明显影响。

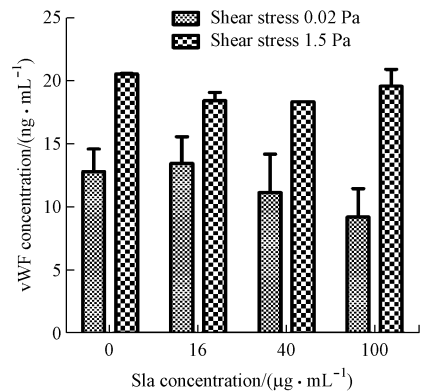


图 1 丹酚酸 B 联合流动剪应力对内皮细胞上清液 vWF 含量影响  
Fig.1 Effects of fluid shear stress combined with Sla B on vWF concentration in HUVEC supernatant

表 1 丹酚酸 B 与剪应力对内皮细胞分泌 vWF 双因素方差分析  
Tab.1 Two-factor variance analysis on vWF secretion under fluid shear stress combined with Sla B

方差来源	平方和	自由度	均方	<i>F</i>	<i>P</i>
丹酚酸 B × 剪应力交互作用	27.14	3	9.048	0.473	0.703
剪应力主效应	426.0	1	426.0	22.30	< 0.01
丹酚酸 B 主效应	24.52	3	8.172	0.427	0.734

### 2.2 剪应力联合丹酚酸 B 对血管内皮细胞表达 vWF 的影响

荧光显微镜下可见各组内皮细胞形态呈铺路石样,vWF 蛋白主要分布在细胞胞浆中,发出绿色荧光;DAPI 核染后在同一视野内拍照,发出蓝色荧光,各组细胞核形态正常。与 0.02 Pa 剪应力相比,内皮细胞在 1.5 Pa 流动条件,胞浆长轴呈现出与流动方向平行的趋势,1.5 Pa 剪应力明显抑制内皮细胞

胞浆 vWF 蛋白的表达。

采用 Bioflux Montage Intensity Module 对各组细胞 vWF 蛋白荧光图像进行平均强度量化分析(见图 2)。各组间双因素方差分析结果(见表 2)表明,对于内皮细胞胞浆表达 vWF,丹酚酸 B 与剪应力未见明显交互作用( $P > 0.05$ );而剪应力作为单因素可以明显抑制血管内皮细胞表达 vWF( $P < 0.01$ );丹酚酸 B 作为单因素,对内皮细胞胞浆表达 vWF 蛋白无明显影响。

表 2 丹酚酸 B 与剪应力对血管内皮细胞表达 vWF 蛋白双因素方差分析

Tab. 2 Two-factor variance analysis on vWF expression under fluid shear stress combined with Sla B

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
丹酚酸 B × 剪应力交互作用	48.49	3	16.16	1.910	0.139 4
剪应力主效应	467.3	1	467.3	55.23	< 0.01
丹酚酸 B 主效应	61.78	3	20.59	2.433	0.075 3

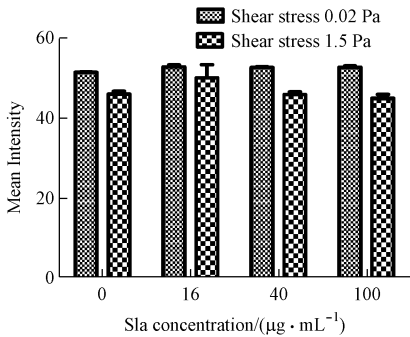


图 2 丹酚酸 B 联合流动剪应力对血管内皮细胞表达 vWF 平均荧光强度影响

Fig. 2 Effect of fluid shear stress combined with Sla B on mean fluorescence intensity of vWF

### 2.3 剪应力联合丹酚酸 B 对血管内皮分泌 PGI<sub>2</sub> 的影响

不同处理组内皮细胞分泌 6-keto-PGF1 $\alpha$  含量见图 3。双因素方差分析结果(见表 3)表明,对于内皮细胞前列环素的分泌,丹酚酸 B 与剪应力未见明显交互作用( $P > 0.05$ );但是作为单因素,丹酚酸 B 与剪应力均可明显促进血管内皮细胞分泌前列环素。作为单因素,流动剪应力特别显著地促进 6-keto-PGF1 $\alpha$  的分泌( $P < 0.001$ );丹酚酸 B 也很显著地促进血管内皮细胞分泌 6-keto-PGF1 $\alpha$  ( $P <$

0.01)。在 1.5 Pa 流动剪应力下,100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹酚酸 B 促进 6-keto-PGF1 $\alpha$  分泌的效果很突出,与 0.02 Pa 流动条件下 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹酚酸 B 相比,内皮细胞分泌 6-keto-PGF1 $\alpha$  的量明显提高((490  $\pm$  20)  $\text{pg}/\text{mL}$  vs (360  $\pm$  21)  $\text{pg}/\text{mL}$ )( $P < 0.05$ )。两组间  $t$  检验表明,与 1.5 Pa 联合 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  或 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹酚酸 B,与 0.02 Pa 联合 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹酚酸 B,以及单纯 1.5 Pa 无丹酚酸 B 比较,在 1.5 Pa 流动条件下,100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的丹酚酸 B 促进内皮细胞分泌 6-keto-PGF1 $\alpha$  的效果均具显著性( $P < 0.01$ )。

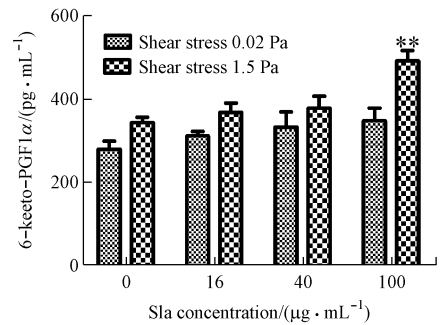


图 3 丹酚酸 B 联合流动剪应力对细胞上清液 6-keto-PGF1 $\alpha$  含量的影响 (\*\*  $P < 0.01$ )

Fig. 3 Effect of fluid shear stress combined with Sla B on 6-keto-PGF1 $\alpha$  concentration in cell supernatant

表 3 丹酚酸 B 与剪应力对血管内皮细胞分泌 6-keto-PGF1 $\alpha$  双因素方差分析

Tab. 3 Two-factor variance analysis on 6-keto-PGF1 $\alpha$  secretion under fluid shear stress combined with Sla B

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
丹酚酸 B × 剪应力交互作用	6 764	3	2 255	0.702 8	0.559 3
剪应力主效应	55 920	1	55 920	17.43	0.000 3
丹酚酸 B 主效应	45 600	3	15 200	4.73 8	0.009 4

### 2.4 剪应力联合丹酚酸 B 对血小板聚集的影响

不同处理组细胞上清液对血小板聚集的影响见图 4 和表 4。低剪应力联合丹酚酸 B 对内皮细胞处理后的上清液未表现出抑制血小板聚集的效应。但是,与 0.02 Pa 联合 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹酚酸 B 组相比,1.5 Pa 剪应力联合同剂量的丹酚酸 B 对内皮细胞处理后的上清液表现出了对血小板聚集的明显抑制作用( $P < 0.05$ )。

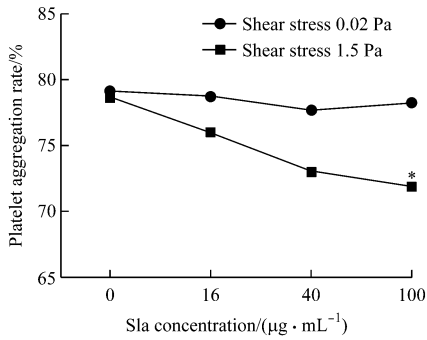


图4 丹酚酸B联合流动剪应力处理内皮细胞20 h后细胞上清液对血小板聚集的影响(\* $P < 0.05$ )

Fig. 4 Effect of fluid shear stress combined with Sla B treatment for 20 h on platelet aggregation in cell supernatant

表4 丹酚酸B联合流动剪应力对血小板聚集性的影响( $n = 6$ )

Tab. 4 Effect of fluid shear stress combined with Sla B on platelet aggregation

剪应力/Pa	丹酚酸 B/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	血小板最大聚 集率/%	聚集抑制率/%
0.02	0	79.20 ± 4.67	-
	16	78.76 ± 5.21	0.56%
	40	77.70 ± 3.73	1.89%
	100	78.26 ± 4.12	1.19%
1.5	0	80.46 ± 5.96	-
	16	76.03 ± 5.44	0.65%
	40	73.08 ± 5.12	4.45%
	100	71.98 ± 6.42 *	8.15%

注: \* 与 0.02 Pa 联合 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹酚酸 B 组相比,  $P < 0.05$

### 3 讨论

本研究沿用生物力药理学思路<sup>[10]</sup>,通过模拟体内病理(低剪应力)或生理(正常剪应力)的流动环境,研究丹酚酸B在不同的剪应力条件下对血管内皮细胞分泌vWF及PGI<sub>2</sub>功能及其对血小板聚集的影响。

流动剪应力对血管壁的作用在血栓形成过程中扮演着重要的角色。血流剪应力升高时,血管内皮细胞分泌vWF与PGI<sub>2</sub>增多。这对于血小板聚集带来两方面影响,vWF作为配体与血小板膜上的糖蛋白结合,造成高剪切诱导的血小板聚集;PGI<sub>2</sub>则可减弱化学诱导剂(包括ADP、胶原、花生四烯酸)引

起的小血小板聚集<sup>[9]</sup>。由于脐带静脉的特殊生理特点,含氧量较高的血液流经脐静脉进入胎儿体内,脐静脉具有与普通中等动脉相似的结构,内弹力膜结构完整,平滑肌较厚<sup>[4]</sup>;其血管壁正常的血流剪应力大约为1.5~2.0 Pa。在本研究中,与低剪应力0.02 Pa相比,正常生理流动剪应力1.5 Pa不仅明显促进内皮细胞分泌vWF,并同时促进内皮分泌PGI<sub>2</sub>。综合2.1与2.2节的结果分析,不论vWF在细胞浆的表达或是被分泌至上清液均受到剪应力的显著影响( $P < 0.01$ )。与低流动剪应力条件相比,正常血流剪应力明显降低了血管内皮细胞胞浆vWF蛋白含量,但是增加了血管内皮细胞所分泌的vWF蛋白,其可能的原因是流动剪应力可以促进血管内皮细胞释放vWF蛋白,而并未影响vWF蛋白生成量,这与Galbusera等<sup>[11]</sup>的研究报道一致。在正常生理流动剪应力条件下,vWF与PGI<sub>2</sub>的含量维持平衡,维持促凝与抗凝的生理平衡。

丹酚酸B对内皮细胞分泌vWF无明显影响,提示药物丹酚酸B可能不是通过降低vWF途径而发挥抗血小板聚集的效应,间接说明了丹酚酸B可能没有抑制高剪切诱导血小板聚集的效应,与川芎嗪抗血小板聚集的效应机制不同<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹酚酸B联合1.5 Pa流动,对于血管内皮细胞分泌6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 的效果尤其明显,而该组合对ADP诱导的血小板聚集的平均抑制率明显高于0.02 Pa流动条件下的相同剂量组( $P < 0.05$ );说明正常流动剪应力联合丹酚酸B可以促进血管内皮细胞分泌PGI<sub>2</sub>而发挥抗ADP诱导血小板聚集的效应。

综上所述,丹酚酸B可能通过促进血管内皮细胞分泌PGI<sub>2</sub>发挥抗血小板聚集的效应。从血流/血管/血液相互作用的角度看,正常的流动剪应力是丹酚酸B发挥抗血小板聚集效应的有利条件之一。

### 参考文献:

- [1] 游云,张毅,廖福龙.血流剪应力、生物力药理学与疾病防治[J].微循环学杂志,2010,20(3):53-56.
- [2] Aleviadou BR, Moake JL, Tumer NA, et al. Real-time analysis of shear-dependent thrombus formation and its

- blockade by inhibitors of von Willebrand factor binding to platelets [J]. *Blood*, 1993, 81(5): 1263-1276.
- [3] Xie LX, Durairajan SS, Lu JH, et al. The effect of salvianolic acid B combined with laminar shear stress on TNF- $\alpha$ -stimulated adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2010, 44: 245-258.
- [4] 李文春, 黄铁柱, 曾凡龙, 等. 不同胎龄人脐血管的生物力学特性及其临床意义[J]. *生物医学工程学杂志*, 2001, 18(4): 530-533.
- [5] 王志华, 许亮, 周本瑛, 等. 脐静脉血流与胎儿宫内状况关系的探讨[J]. *杭州医学高等专科学校学报*, 1998, 19(3): 16-18.
- [6] Maria A, Lena K, Per-Arne S, et al. Differential global gene expression response patterns of human endothelium exposed to shear stress and intraluminal pressure [J]. *J Vasc Res*, 2005, 42: 441-452.
- [7] 张毅, 林岭, 廖福龙, 等. 数控剪应力微流装置评价血管通注射液对胶原诱导血小板黏附与聚集的影响[J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(12): 715-718.
- [8] 游云, 龚曼, 李玉洁, 等. 剪应力联合参莲提取物对血管内皮细胞炎症蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(23): 233-237.
- [9] 游云, 廖福龙. 剪切力对内皮细胞-血小板相互作用影响研究[J]. *中国微循环*, 2001, 5(2): 155-158.
- [10] Liao FL, Li M, Han D, et al. Biomechanopharmacology: A new borderline discipline [J]. *Trend Pharmacol Sci*, 2006, 27(6): 287-289.
- [11] Galbusera M, Zoja C, Donadelli R, et al. Fluid shear stress modulates von Willebrand factor release from human vascular endothelium [J]. *Blood*, 1997, 90(4): 1558-1564.
- [12] 廖福龙, 游云, 韩东, 等. 川芎嗪及大蒜素对剪应力诱导的内皮细胞分泌血管性血友病因子与血小板聚集的影响[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(8): 508-509.

## · 致读者 ·

### 关于论文写作中的作者署名和致谢

我国著作权法公布以来,已得到社会各界的广泛重视,作为医学科技期刊必须不折不扣地执行著作权法。为此将本刊对作者署名和致谢的有关要求重申如下。

#### 1 作者署名的意义和应具备的条件

1.1 署名的意义:(1) 标明论文的责任人,文责自负。(2) 医学论文是医学科技成果的总结和记录,是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶,也是作者对医学事业作出的贡献,并以此获得社会的尊重和承认的客观指标,是应得的荣誉,也是论文版权归作者的一个声明。(3) 作者署名便于编辑、读者与作者联系,沟通信息,互相探讨,共同提高。作者姓名在文题下按序排列,排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更改;作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。

1.2 作者应具备下列条件:(1) 参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者。(2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。(3) 能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。以上3条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入致谢部分。对文章中的各主要结论,均必须至少有1位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定1位能对该论文全面负责的通讯作者。通讯作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通讯作者。第一作者与通讯作者不是同一人时,在论文首页脚注通讯作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者,应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署名单位,于文末列整理者姓名,并于论文首页脚注通讯作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通讯作者。

#### 2 致谢

在文后致谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予致谢。但必须征得被致谢人的书面同意。致谢应避免以下倾向:(1) 确实得到某些单位或个人的帮助,甚至用了他人的方法、思路、资料,但为了抢先发表,而不公开致谢和说明。(2) 出于某种考虑,将应被致谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被致谢者的权利和义务。(3) 以名人、知名专家包装自己的论文,抬高论文的身份,将未曾参与工作的,也未阅读过该论文的知名专家写在致谢中。

被致谢者包括:(1) 对研究提供资助的单位和个人、合作单位。(2) 协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人。(3) 协助诊断和提出重要建议的人。(4) 给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者。(5) 作出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质。(6) 其他需致谢者。