

• 综 述 •

细胞焦亡及其在肝细胞癌中作用的研究进展

常钰玲, 牛亚倩 综述, 陈彻 审校

甘肃中医药大学临床医学院, 甘肃 兰州 730000

摘要: 细胞焦亡是一种新的细胞程序性死亡方式, 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病机理中起双重作用: 一方面, 引起细胞焦亡的炎症小体以及焦亡过程中释放的炎性介质会促进肝癌的发生发展; 另一方面, 焦亡可抑制肝癌细胞的增殖、转移和侵袭。随着研究的深入, 细胞焦亡在肝癌中的作用越来越突出。本文就细胞焦亡在 HCC 进展过程中的潜在影响以及在抗癌治疗中的作用作一综述。

关键词: 细胞焦亡; 炎症小体; 肝细胞癌; Gasdermin D

中图分类号: R70.23 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-5503(2023)01-0124-04

Progress in research on pyroptosis and its role in hepatocellular carcinoma

CHANG Yu-ling, NIU Ya-qian, CHEN Che

Department of Clinical Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine,
Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: CHEN Che, E-mail: chen72123@163.com

Abstract: Pyroptosis is a new programmed cell death mode, which plays a dual role in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC). On the one hand, inflammasomes causing pyroptosis and inflammatory mediators released during cell pyroptosis promote the occurrence and development of HCC; On the other hand, pyroptosis can inhibit the proliferation, metastasis and invasion of HCC cells. With the deepening of research, the role of pyroptosis in HCC has become increasingly prominent. This paper reviews the potential effects of pyroptosis on the progression of HCC and its role in anticancer therapy.

Keywords: Pyroptosis; Inflammasome; Hepatocellular carcinoma (HCC); Gasdermin D (GSDMD)

近年来, 细胞焦亡(pyroptosis)引起了广泛关注, 其可能对抗癌治疗提供有益作用, 并且癌症治疗的失败很大程度上归因于对凋亡(apoptosis)相关药物的耐受性^[1], 因此, 探究细胞焦亡与癌症之间的内在联系有利于发现治疗癌症的新药物。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内癌症死亡的第二大原因, 其发病率在发达国家和发展中国家均呈上升趋势。尽管目前在肝癌的诊断和治疗方面取得了进步, 但由于其转移及复发迅速, 预后极差^[2-3]。文献表明, 焦亡的激活可促进肝癌细胞死亡, 从而发挥抗癌特性^[4]。因此, 促进肝癌细胞焦亡可能是一个具有良好治疗应用前景的新靶点, 可作为一种治疗 HCC 的方法。本文主要对细胞焦亡的形态特点、发生机制及其在 HCC 发生发展中的作用以及基于细胞焦亡对肝癌的治疗作一综述。

1 细胞焦亡发生机制

1.1 细胞焦亡的特点 细胞焦亡与其他形式的程序性死亡不同, 发生焦亡时, 细胞渗透压消失, 发生肿胀, 细胞膜上形成孔隙, 失去完整性, 释放内容物, 引起炎症反应^[5]。相比于凋亡, 细胞焦亡发生的更快, 并且细胞核完整性得以维持。此时, 细胞核位于中央, 随着形态学的改变, 细胞核固缩, DNA 断裂^[6]。细胞凋亡、自噬、坏死和焦亡之间的比较见表 1^[4,7]。

1.2 细胞焦亡的信号通路 细胞焦亡的信号通路主要包括依赖于 caspase-1 激活的典型通路和依赖于 caspase-4 / 5 / 11 的非典型通路。在经典途径中, 细胞内的炎性小体包括 NLRP3、AIM2 和 pyrin 在外源性病原体 and 内源性危险信号的刺激下被激活。活化的炎性小体通过结合 pro-caspase-1 与下游含有 caspase-1 激活和募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白结合而激活 caspase-1, 形成多蛋白复合物。激活的

基金项目: 国家自然科学基金(81460456)。

通信作者: 陈彻, E-mail: chen72123@163.com

caspase-1 裂解 GSDMD(GasderminD)的 N-端,在细胞膜上形成小孔,促进胞浆内容物 IL-1 β 和 IL-18 等释放,从而诱导炎症效应^[8-10]。在非经典途径中,革兰阴性菌细胞壁的成分脂多糖直接与巨噬细胞 caspase-4/5/11 结合。激活的 caspase-11/4/5 裂解 GSDMD,直接引发细胞焦亡,同时 GSDMD 激活的 NLRP3 炎症小体诱导 IL-1 β 和 IL-18 的释放^[11]。

1.3 细胞焦亡的效应器 GSDMD GSDMD 蛋白属于 Gasdermin 结构域蛋白家族,与许多疾病(如耳聋、脱发、肿瘤、免疫疾病和神经系统疾病)的发生发展密切相关^[12]。GSDMD 是 Gasdermin 家族中调节细胞焦亡的关键底物,含 484 个氨基酸,包括含 242 个氨基酸的氨基末端(N-末端)结构域,该结构域与羧基末端(C-末端)结构域通过连接子连接。N-末端结构域能使细胞膜形成孔,称为成孔区域(pore forming domain, PFD),但其活性受 C-末端域(control domain, RD)控制^[7,13]。在 caspase-1 等的刺激下,连接子裂解后, RD 与 PFD 分离,释放出的 PFD 整合到细胞膜中。破坏了质膜的正常渗透屏障,最重要是破坏了整个细胞膜上钠和钾的正常流动,钠离子进入细胞,细胞内水分增加,细胞体积不断增加。一旦体积超过膜容量,质膜破裂,释放胞质内容物,引起细胞焦亡^[14]。

2 细胞焦亡与肝癌

2.1 细胞焦亡与肝癌发生 细胞焦亡可诱发肝炎,作为世界上最常见的病毒性肝炎,乙型和丙型肝炎已被证明与细胞焦亡有关。YU 等^[15]研究表明,HBV 可通过抑制 NF- κ B 信号通路和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 NLRP3 和 IL-1 β 表达。此外,他们还发现,HBcAg 诱导了另一种细胞凋亡的标志物 IL-18 的分泌。对于丙型肝炎,已证实 HCV 可诱导由 caspase-1 介导的细胞焦亡。在 HCV 感染或正常细胞中均显示出 caspase-1 介导的细胞焦亡与丙型肝炎的发病机理密切相关^[16-17]。

细胞焦亡也可诱导肝纤维化,研究发现,纤维化相关蛋白的主要来源肝星状细胞(hepatic stellate cells,

HSC)被激活后,可通过细胞焦亡作用使胶原蛋白沉积^[18-19]。除 HSC 外,嗜酸性粒细胞也诱导 IL-1 β 和 IL-18 的分泌,甚至导致肝细胞死亡,从而诱导肝纤维化^[20]。在小鼠肝纤维化模型中, GSDMD-/-小鼠的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)基因表达水平低于野生型小鼠,羟脯氨酸含量也明显减少,表明 GSDMD 在诱导肝纤维化过程中起重要作用^[14]。此外, IL-1 β 能诱使微血管内皮细胞等转化为肌成纤维细胞,导致胶原组织增生,还可直接活化 HSC,促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的表达,激发炎症级联反应,使得肝脏逐渐发展为肝纤维化甚至肝硬化,进而形成肝癌^[21]。

2.2 细胞焦亡与肝癌进展 研究表明,细胞焦亡在癌症生物学中起负调控作用,可抑制恶性肿瘤进展,但细胞焦亡的缺乏是人类恶性肿瘤的特征^[1]。HU 等^[22]报道, caspase-1 能够直接促进结肠癌细胞的增殖和存活。此外,其研究还表明, caspase-1 敲低的大肠癌模型与野生型相比,肿瘤的增殖明显加快。在前列腺癌中,还发现细胞色素 P450 抑制剂对 caspase-1 的上调会抑制前列腺癌细胞的增殖和迁移^[23]。

HCC 是全球最常见的恶性肿瘤之一,与癌旁组织相比,肝癌组织中 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的 mRNA 表达均较低^[24]。黄连素是一种天然的异喹啉生物碱,可激活 caspase-1 诱导的肝癌细胞焦亡,对肝癌细胞的增殖和迁移在很大程度上具有抑制作用^[25]。WEI 等^[26]发现, NLRP3 在肝癌组织中的表达显著下调甚至完全缺失,且其表达与 HCC 的病理分级和临床阶段呈负相关。他们还发现,17 β -雌二醇发挥抗癌作用,这归因于其通过激活 NLRP 炎症小体而引发细胞焦亡的能力。此外,研究还发现, AIM2 炎症小体可通过阻滞 mTOR-S6K1 信号通路,使雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)对 S6K1 蛋白的激活作用减弱,从而抑制肝癌细胞生长、增殖,且 AIM2 炎症小体的堆积会使肝癌细胞发生焦亡,进而发挥抗肿瘤效应^[27]。因此,通过诱导 AIM2 炎症小体表达,增强细胞焦亡效应,可能延缓肝癌的进展。

表 1 细胞凋亡、自噬、坏死和焦亡之间的比较

Tab. 1 Comparison between apoptosis, autophagy, necrosis and pyroptosis

细胞变化	细胞焦亡	细胞凋亡	细胞自噬	细胞坏死
诱因	病理性刺激	生理条件下的基因调控	营养缺乏或激素诱导	病理性变化或剧烈损伤
细胞形态变化	细胞膨大变形	缩小	缩小	细胞膨大变形
细胞膜	破裂	完整	完整	破裂
细胞器	变形	完整	被自噬体吞噬最终被溶酶体消化	变形
DNA	随机降解	降解为 18 ~ 200 000 bp 及其整数倍的片段	随机降解	随机降解

综上所述,细胞焦亡在肝癌发生、发展过程中的不同阶段其功能不同。在肝炎、肝纤维化、肝硬化和癌前病变期,炎症小体及炎症因子的堆积会加剧肝硬化向 HCC 转变;而在形成肝癌后,癌细胞焦亡往往作为一种保护机制发挥作用,但该阶段细胞焦亡反而被抑制,形成一种内在恶性肿瘤微环境,阻滞癌细胞死亡且加速原发性肝癌向恶性程度进展。

2.3 细胞焦亡与肝癌的治疗及预后 目前有两种主要的通过细胞焦亡治疗肝癌的策略:一种是药物调节肝癌细胞焦亡,如 NLRP3 抑制剂 MCC950 可有效减轻肝脏损伤和炎症^[28], I 型干扰素通过产生一氧化氮或 IL-10 转录抑制 NLRP3 活化^[29],此外,抑制 NLRP3 激活后的下游信号 caspase-1 和 GSDMD 等也可调节细胞焦亡;另一种是通过微小 RNA (microRNA, miRNA) 等调控肝癌细胞焦亡。miRNA 是包含约 22 个核苷酸的非编码单链 RNA,可调节多个靶基因的表达。一些功能类似于肿瘤抑制基因的 miRNA 可下调癌基因的表达并诱导癌细胞焦亡,从而抑制肿瘤的生长^[30-31]。在肝癌中,WAN 等^[32]研究表明,microRNA-223-3p 可通过抑制 NLRP3 炎性体诱导的细胞焦亡来促进肝癌 Hep3B 细胞焦亡,并抑制其增殖,miRNA-30a-3p 也可通过调控 caspase-1 介导的细胞焦亡抑制肝癌细胞增殖和转移^[33]。

3 小结与展望

细胞焦亡是一种新的细胞程序性死亡方式,虽然有关肿瘤细胞焦亡的研究已引起关注,焦亡发生与炎性小体及 caspase-1 的激活相关性已被证实,但在此过程中还有很多细胞因子及其作用途径尚不明确。而现有的研究表明,调控细胞焦亡的炎性小体在肿瘤免疫过程中起着“双刃剑”的作用。因此,诱导肿瘤细胞焦亡虽是抗肿瘤的一条新途径,但如何充分利用炎性小体的双刃剑作用,使其既能达到抗肿瘤效应,又能保持有利于这种效应的动态平衡状态仍值得探索。近来,诱导细胞焦亡被认为是根除癌细胞的新策略。尽管大量研究表明,细胞焦亡和炎症微环境在 HCC 的发生发展过程中起关键调控作用,但仅在细胞与动物模型中研究了细胞焦亡与 HCC 之间的相关性,在患者中的研究则很少。进一步探索肝癌细胞中细胞焦亡的发生机制,以及与信号通路上游、下游有关蛋白质调控作用和有关因素(如 miRNA)对肝癌细胞焦亡的调节,可为治疗相关肿瘤提供新的思路。因此,需更多的实验和临床试验来探索 HCC 中对细胞焦亡的调节以及基于细胞焦

亡的抗癌治疗的潜在应用。

参考文献

- [1] RUAN J W, WANG S J, WANG J B. Mechanism and regulation of pyroptosis-mediated in cancer cell death [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2020, 323: 109052.
- [2] SIEGEL R, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clinicians*, 2019, 69 (1): 7-34.
- [3] RAOULJ L, EDELINE J. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: standard of care in China and elsewhere [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (4): 479-481.
- [4] WEI Q, ZHU R, ZHU J, *et al.* E2-induced activation of the NLRP3 inflammasome triggers pyroptosis and inhibits autophagy in HCC cells [J]. *Oncol Res*, 2019, 27 (7): 827-834.
- [5] LIU Y, LOU G, LI A, *et al.* AMSC-derived exosomes alleviate lipopoly saccharide / d-galactosamine-induced acute liver failure by miR-17-mediated reduction of TXNIP / NLRP3 inflammasome activation in macrophages [J]. *EBio Med*, 2018, 36: 140-150.
- [6] CRESPO Y, WILLEBRORDS J, JOHNSTONE S R, *et al.* Panneixin1 as mediator of inflammation and cell death [J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Mol Cell Res*, 2017, 1864 (1): 51-61.
- [7] AGLIETTI R, DUEBER E. Recent insights into the molecular mechanisms underlying pyroptosis and gasdermin family functions [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38 (4): 261-271.
- [8] FANG Y, TIAN S, PAN Y, *et al.* Pyroptosis: A new frontier in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109595.
- [9] YUAN Y Y, XIE K X, WANG S L, *et al.* Inflammatory caspase-related pyroptosis: mechanism, regulation and therapeutic potential for inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Report*, 2018, 6 (3): 167-176.
- [10] JORGENSEN I, LOPEZ J, LAUFER S, *et al.* IL-1 β , IL-18, and eicosanoids promote neutrophil recruitment to pore-induced intracellular traps following pyroptosis [J]. *European J Immunol*, 2016, 46 (12): 2761-2766.
- [11] TANG Y S, ZHAO Y H, ZHONG Y, *et al.* Neferine inhibits LPS-ATP-induced endothelial cell pyroptosis via regulation of ROS / NLRP3 / Caspase-1 signaling pathway [J]. *Inflammation Res*, 2019, 68 (9): 727-738.
- [12] LIU X, ZHANG Z, RUAN J, *et al.* Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. *Nature*, 2016, 535 (7610): 153-158.
- [13] KOVACS S B, MIAO E. Gasdermins: Effectors of pyroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27 (9): 673-684.
- [14] XU B, JIANG M, CHU Y, *et al.* Gasdermin D plays a key role as a pyroptosis executor of non-alcoholic steatohepatitis in hum-

- ans and mice [J]. J Hepatology, 2018, 68 (4): 773-782.
- [15] YU X, LAN P, HOU X, *et al.* HBV inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production via suppressing the NF- κ B pathway and ROS production [J]. J Hepatol, 2017, 66 (4): 693-702.
- [16] KOFAHI H M, TAYLOR N G, HIRASAWA K, *et al.* Hepatitis C virus infection of cultured human hepatoma cells causes apoptosis and pyroptosis in both infected and bystander cells [J]. Scientific reports, 2016, 6 (1): 37433.
- [17] STEVEN M R, JAWED I, MEHULIS D, *et al.* The hepatitis C virus-induced NLRP3 inflammasome activates the sterol regulatory element-binding protein (SREBP) and regulates lipid metabolism [J]. J Biol Chem, 2016, 291 (7): 3254-3267.
- [18] YANG X, KAI J, WANG Z M, *et al.* Advances in role of pyroptosis for chronic liver disease [J]. Chin Pharmacol Bulletin, 2018, 12: 1638-1642. (in Chinese)
杨祥, 开钧, 王志敏. 细胞焦亡在慢性肝脏疾病中作用的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2018, 12: 1638-1642.
- [19] WREE A, MEHAL W Z, FELDSTEIN A E. Targeting cell death and sterile inflammation loop for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. Seminars Liver Dis, 2016, 36 (1): 27-36.
- [20] PALACIOS M D, CONNOR J, MUSTELIN T, *et al.* Cutting edge: eosinophils undergo caspase-1-mediated pyroptosis in response to necrotic liver cells [J]. J Immunol, 2017, 199 (3): 847-853.
- [21] LUAN J, ZHANG X, WANG S, *et al.* NOD-like receptor protein 3 inflammasome-dependent IL-1 β accelerated ConA-induced hepatitis [J]. Frontiers Immunol, 2018, 9: 758-766.
- [22] HU B, ELINAV E, HUBER S, *et al.* Inflammation-induced tumorigenesis in the colon is regulated by caspase-1 and NLRC4 [J]. Proceedings National Academy Sci United States Am, 2010, 107 (50): 21635-21640.
- [23] CHANG I, MITSUI Y, KIM S K. Cytochrome P450 1B1 inhibition suppresses tumorigenicity of prostate cancer via caspase-1 activation [J]. Oncotarget, 2017, 8 (24): 39087-39100.
- [24] CHEN Y F, QIH Y, WU F L. Euxanthone exhibits anti-proliferative and anti-invasive activities in hepatocellular carcinoma by inducing pyroptosis: preliminary results [J]. European Review Med Pharmacol Sci, 2018, 22 (8): 8186-8196.
- [25] KIM D H, KIM S M, LEE B, *et al.* Effect of betaine on hepatic insulin resistance through FOXO1-induced NLRP3 inflammasome [J]. J Nutritional Biochem, 2017, 45: 104-114.
- [26] WEI Q, GUO P, MU K, *et al.* Estrogen suppresses hepatocellular carcinoma cells through ER β -mediated upregulation of the NLRP3 inflammasome [J]. Laboratory Investigation, 2015, 95 (7): 804-816.
- [27] MA X, GUO P, QIU Y, *et al.* Loss of AIM2 expression promotes hepatocarcinoma progression through activation of mTOR-S6K1 pathway [J]. European J Immunol, 2016, 46: 213.
- [28] WANG J L, REN H Z, YUAN X W, *et al.* Interleukin-10 secreted by mesenchymal stem cells attenuates acute liver failure through inhibiting pyroptosis [J]. Hepatol Res, 2017, 48 (3): 194-202.
- [29] GRETA G, MARION B, FRANCESCO S. Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation [J]. Immunity, 2011, 34 (2): 213-223.
- [30] ZENG R, LUO D X, LI H P, *et al.* MicroRNA-135b alleviates MPP(+)-mediated Parkinson's disease in in vitro model through suppressing FoxO1-induced NLRP3 inflammasome and pyroptosis [J]. J Clin Neurosci, 2019, 65: 125-133.
- [31] JIANG Z, YAO L, MA H, *et al.* miRNA-214 inhibits cellular proliferation and migration in glioma cells targeting caspase 1 involved in pyroptosis [J]. Oncol Res, 2017, 25 (6): 1009-1019.
- [32] WAN L, YUAN X, LIU M, *et al.* miRNA-223-3p regulates NLRP3 to promote apoptosis and inhibit proliferation of hep3B cells [J]. Experimental Therapeutic Med, 2018, 15 (3): 2429-2435.
- [33] DU C Y, SONG H, WANG X X, *et al.* iRNA-30a-3p inhibits proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by regulating caspase-1 mediated pyroptosis [J]. Chin J General Surgery, 2018, 33 (11): 922-923. (in Chinese)
杜晨阳, 宋虎, 王星星, 等. miRNA-30a-3p通过调控 Caspase 1介导的焦亡抑制肝癌细胞增殖和转移 [J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33 (11): 922-923.

收稿日期: 2022-01-13

编辑: 何巍

• 通 讯 •

《中国生物制品学杂志》被 WHO 西太区医学索引 (WPRIM) 收录

经 WHO 西太区医学索引 (The Western Pacific Region Index Medicus, WPRIM) 中国生物医学期刊评审委员会推荐, 并经 WHO 西太区期刊评审委员会评审, 2022 年 12 月 27 日《中国生物制品学杂志》被 WPRIM 收录。

《中国生物制品学杂志》编辑部

《中国生物制品学杂志》稿约

《中国生物制品学杂志》于 1988 年创刊,主要报道我国生物制品科技成果及相关行业国内外研究现状和发展动态。本刊为月刊,由国家卫生健康委员会主管,中华预防医学会和长春生物制品研究所主办。

1 刊载内容和设置栏目 主要刊载生物制品和生物技术产品相关领域,如预防医学、免疫学、微生物学、生物化学、流行病学、临床医学等方面的研究、生产、使用及质控类学术文章,并兼顾重大学术交流活动的报道。在选择来稿时注重学术性、前沿性和实用性。本刊主要设有疫苗研究、基础研究、治疗制剂、诊断制剂、临床研究、技术方法、综述及专题报道等栏目。

2 来稿要求 文稿应具有科学性、创新性、逻辑性,论点充分,数据可靠(应作统计学处理),条理清晰,文字精炼。投稿时请登陆本刊官方网站 <http://www.zgswj.com.cn>,实名注册后,将稿件以 word 格式投到采编系统中,后继您与本刊的稿件互动都将通过本系统完成,请您牢记注册信息。文稿如获基金资助或属攻关项目者,请以脚注形式标注在文章首页,并附相关文件的复印件;如获专利,注明专利号,请附证书复印件。来稿请详写地址、邮政编码、E-mail 及联系电话(固定电话和手机,包括通信作者)。

3 行文格式

3.1 文题 力求简明、醒目、突出主题。一般使用能充分反映论文主题内容的短语,不使用具有主、谓、宾结构的完整语句,论著稿题名不要加“的研究”等语句。英文题名第一个单词首字母大写,其他首字母均小写。避免使用非公知公认的缩略词、字符、代号等,不宜将原形词和缩略词同时列出。

3.2 作者及单位 作者应是对文章全部或部分内容做出主要贡献并能对内容负责的人,作者姓名在文题下按序排列,排序应在投稿时由全体作者共同讨论确定,定稿后不允许发生变动,若需变更,请提供所有作者的签名。作者单位应注明其单位全称及所在部门、所在省市名及邮政编码,请在文章首页地脚注明通信作者姓名和 E-mail。

3.3 摘要 论著及专题研究类稿件应附中、英文对照的“目的、方法、结果、结论”四部分结构式摘要,以第三人称撰写,不列图表,不引用参考文献,不加评论和解释,应给出统计数值。摘要应着重反映创新内容和作者特别强调的观点,前沿的、独创性文章方法和结果要详细。英文摘要中作者姓名汉语拼音写法为姓前名后,姓氏的各字母均大写,复姓应连写。名字的首字母大写,双名中间加连字符。英文摘要中的作者单位应与中文一致,单位名称后应写出所在省市名和邮政编码,并在邮政编码后写出国名。

3.4 关键词 选取反映文章主题的关键词 3~8 个,分别列在中、英文摘要之后。多个关键词之间以分号分隔,英文关键词首字母大写。关键词宜选自《MeSH 词表》,中文译名可参照《医学主题词注释字顺表》;中医药关键词应从《中国中医药学主题词表》中选取;主要的自由词和未被词表收录的新学科、新技术中的重要术语,也可作为关键词。

3.5 正文 前言主要概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据、研究意义,不要涉及本研究中的数据或结论;不要轻易使用“国内外首创”、“文献未见报道”、“前人未曾研究”等提法。正文一级标题为“材料与方法”、“结果”、“讨论”。二级以上(含二级)层次序号的数字之间用下圆点“.”相隔,如“2.1”、“3.1.1”,末位数字后不加标点。各级标题后不加标点。文中首次出现中、英文缩略词须加括号写明中文全称。

3.6 名词 以全国自然科学名词审定委员会审定公布、科学出版社出版的《英汉分子生物学与生物工程词汇》《英汉-汉英生物化学词汇》《英汉生物物理词汇》《医学名词》及相关学科的名词为准。药名以《中华人民共和国药典》为准。

3.7 计量单位和统计学符号 执行 GB3100/3101/3102—1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定。具体使用可参照中华医学会编辑出版部编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。统计学符号按 GB3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,一律采用斜体书写。

3.8 图表 文稿中图、表应少而精,且不与正文重复。绘图应轮廓清晰,层次分明,反差适中,并附图题及图说,图说置图题上方。统计表一律采用三线表格式,并附表题。如遇有合计或统计学处理行(如 t 值、 P 值等),可在此行上面加一条分界线。图题、表题及图序的文字应简明扼要,并附相对应的英文。

3.9 参考文献 著录格式参照 GB/T7714—2005《文后参考文献著录规则》。参考文献依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号在引用处右上角标出。有作者的标于所引用作者名之后,仅有内容的标于内容之后,多条文献以逗号或“-”分开(如[1,3-4],[1-3])。参考文献中的作者,1~3 名全部列出,3 名以上只列前 3 名,后加“等”;如为英文文献后加“*et al*”。外文期刊名称缩写以《Index Medicus》中的格式为准;中文期刊用全名。

4 稿件受理过程

4.1 本刊收到投稿后 5 个工作日内发送电子“来稿回执”,并在 1 个月内将专家审查意见及修改意见通过采编系统反馈给作者。来稿被录用后,将根据排版版面向作者发出收取刊用费的通知单。

4.2 来稿文责自负。根据《著作权法》,本刊有权对稿件做文字修改、删节。凡文章修改之处,将向作者征求意见。本刊有权将刊物制成光盘版或被其他正式出版的光盘版学术期刊以及与本刊合作的网站收录,作者如不同意将自己的文章编入上述光盘或网站,应在投稿时声明,否则视为同意。同时,本刊同意国内外文献数据库和检索期刊摘录本刊所载文章,凡不同意摘录的作者,请来函声明,否则视为同意。

4.3 稿件刊登后,本刊将根据刊出版面支付稿酬,并向第一作者(或通信作者)寄送当期刊物 3 册。

5 著作权使用声明 本刊已许可中国知网以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文。本刊支付的稿酬已包含中国知网著作权使用费。所有署名作者向本刊提交文章发表之行为视为同意上述声明。如有异议,请在投稿时说明。

通信地址:长春市西安大路 3455 号 中国生物制品学杂志编辑部

邮政编码:130062

电话:0431-87923344 0431-87910140

E-mail:zgswj1988@163.com

网址:<http://www.zgswj.com.cn>