

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00245

经颅磁刺激对帕金森病小鼠黑质区多巴胺能神经元及脑源性神经营养因子表达的影响

董巧云², 顾平^{1,2}, 王全懂², 崔冬生², 王彦永¹, 张振清¹, 耿媛², 郭记宏¹, 王铭维^{1,2*}

1. 河北医科大学第一医院神经内科, 石家庄 050031

2. 河北省脑老化与认知神经科学重点实验室, 石家庄 050031

[摘要] 目的: 观察重复经颅磁刺激(rTMS)对帕金森病(PD)小鼠黑质多巴胺能神经元及脑源性神经营养因子(BDNF)表达的影响, 探讨其可能的作用机制。 **方法:** 32只雄性C57BL/6J小鼠随机分为生理盐水(NS)、PD模型(PD)、假刺激(s-rTMS)及磁刺激(rTMS)组, 每组8只。后3组采用1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)皮下注射建立PD小鼠模型。rTMS组小鼠每天接受1 Hz、1 T的rTMS治疗(共5个序列, 25脉冲/序列), 疗程为2周。经rTMS干预后, 免疫组织化学检测黑质(SN)区酪氨酸羟化酶(TH)和BDNF的表达变化, 并借助图像分析系统进行定量分析。 **结果:** PD组酪氨酸羟化酶免疫组化阳性(TH-ir)和BDNF免疫组化阳性(BDNF-ir)细胞计数、校正光密度值(CD)较NS组减少($P < 0.01$); rTMS组TH-ir和BDNF-ir、CD值较PD组和s-rTMS组增加($P < 0.05$); s-rTMS组与PD组间以上指标无统计学差异。相关分析显示黑质区TH-ir与BDNF-ir细胞计数呈正相关($r = 0.949, P < 0.01$), 相应的CD值比较亦呈正相关($r = 0.880, P < 0.01$)。 **结论:** rTMS对PD小鼠模型黑质多巴胺能神经元具有保护作用, 而上调黑质区BDNF的表达可能是其作用机制之一。

[关键词] 磁刺激; 帕金森病; 黑质; 酪氨酸羟化酶; 脑源性神经营养因子

[中图分类号] R 742.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)03-0245-05

Effect of transcranial magnetic stimulation on dopaminergic neurons and expression of brain-derived neurotrophic factor in substantia nigra of mouse with Parkinson's disease

DONG Qiao-yun², GU Ping^{1,2}, WANG Quan-dong², CUI Dong-sheng², WANG Yan-yong¹, ZHANG Zhen-qing¹, GENG Yuan², GUO Ji-hong¹, WANG Ming-wei^{1,2*}

1. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China

2. Hebei Key Laboratory for Brain Aging and Cognitive Neuroscience, Shijiazhuang 050031

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) on dopaminergic neurons and brain-derived neurotrophic factor(BDNF) in the substantia nigra (SN) of mouse with Parkinson's disease (PD), and to disclose the possible mechanisms. **Methods:** Thirty-two male C57BL/6J mice were equally randomized into normal saline (NS), sham-rTMS (s-rTMS), PD model and rTMS groups. PD model was established with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in mice. The animals in rTMS group received 5 trains of 1 pulse/s for 25 s, at an intensity of 1 Tesla (T) daily for 2 weeks. After the treatment of rTMS, the changes in expression of tyrosine hydroxylase (TH) and BDNF in the SN of animals were observed by immunohistochemical technique; the quantitative analysis was performed by image analysis system. **Results:** Compared with NS group, the numbers of TH and BDNF immunoreactive(TH-ir and BDNF-ir) cells and the corrected optical density (CD) values in PD and s-rTMS group were significantly lower than those in the NS group (all $P < 0.01$); the numbers in rTMS group were significantly higher compared with those in the PD and s-rTMS groups (all $P < 0.05$); and the numbers were not significantly different between the s-rTMS and PD groups ($P > 0.05$). Correlation analysis showed a positive correlation between the count of TH-ir and BDNF-ir cells ($r = 0.949, P < 0.01$); and positive correlation was also noted between the CD values of TH-ir and BDNF-ir cells ($r = 0.880, P < 0.01$). **Conclusion:** It is suggested that rTMS has protective effects on dopaminergic neurons in the SN of PD mice, and the mechanism might be related to the up-regulation of BDNF expression.

[KEY WORDS] magnetic stimulation; Parkinson disease; substantia nigra; tyrosine hydroxylase; brain-derived neurotrophic factor

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(3): 245-249]

[收稿日期] 2007-09-13 **[接受日期]** 2007-11-23

[基金项目] 河北省自然科学基金(C2007000842)。Supported by Natural Science Foundation of Hebei Province(C2007000842)。

[作者简介] 董巧云, 博士生, 副主任医师。Email: dqy-20051048@163.com

* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 0311-85917021, E-mail: wmw@jyyy.com.cn

帕金森病(Parkinson's disease, PD)的病理变化主要为黑质致密部(substantia nigra compacta, SNc)多巴胺能神经元缺失,该神经元退变可能与神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)缺乏有关。Nagatsu等^[1]研究发现,PD患者黑质脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)含量明显低于正常人^[1]。因此,上调黑质 BDNF 表达可能是治疗 PD 的有效策略之一。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是近年来治疗 PD 的新技术,可改善 PD 患者的运动障碍^[2-3]。Müller等^[4]研究发现 rTMS 可促进大鼠特定脑区 BDNF 的表达而发挥神经保护作用。Funamizu等^[5]发现 rTMS 对大鼠黑质多巴胺能神经元具有保护作用,但机制尚不明确。为进一步探讨 rTMS 对多巴胺能神经元发挥保护作用的具体机制,本研究选取 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)小鼠 PD 模型,观察 rTMS 对 PD 小鼠黑质多巴胺能神经元的保护作用及其对 BDNF 表达的影响,从 BDNF 角度探讨其可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 主要试剂及仪器 MPTP(Sigma 公司),兔抗鼠酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)多克隆抗体(Chemicon 公司),兔抗鼠 BDNF 多克隆抗体(ABcam 公司),免疫组化 S-P 染色试剂盒、DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)。MagproX100 磁刺激治疗仪(丹麦),LEICA2135 冰冻切片机(德国),奥林帕斯光学显微镜(日本),JD 图像采集及图像分析系统(南京大学)。

1.2 动物分组及处理

1.2.1 动物分组及 PD 模型的制备 8~12 周龄清洁级健康雄性 C57BL/6J 小鼠 32 只,由河北医科大学动物中心提供,体质量 18~20 g,安静环境饲养,自由取食饮水,人工昼夜节律(12 h/12 h)。采用完全随机法将动物分为 4 组:生理盐水对照组(NS)、PD 模型组(PD)、假刺激组(sham-rTMS, s-rTMS)、磁刺激组(rTMS),每组 8 只。后 3 组小鼠制备 PD 模型:小鼠颈部皮下注射 MPTP(溶于 9 g/L 生理盐水中,浓度为 1 g/L),每次 15 mg/kg,连续注射 4 次,每次间隔 2 h。NS 组注射与 PD 组等容量的生理盐水。观察各组小鼠的行为学变化,对外界刺激的反应等情况。

1.2.2 rTMS 干预治疗 rTMS 组小鼠末次注射

MPTP 24 h 后,于清醒状态下置于长圆形塑料器具中,头部暴露于 MC125 圆形线圈下,线圈内径 10 mm,外径 60 mm,最大输出场强 3.7 Tesla(T)。线圈中心对准小鼠头部正中,距小鼠头顶的高度为 15 mm,刺激强度为 27%最大输出功率(约 1 T),频率 1 Hz,刺激 5 个序列,每个序列刺激 25 次,每个序列之间间隔 2 min,连续 14 d,每只小鼠每天实施 rTMS 的时间相对固定。s-rTMS 组置于相同环境,但不接受磁刺激;NS 组和 PD 组不予任何处理。

1.3 脑组织标本的采集 最后一次刺激 24 h 后,动物腹腔内注射 100 g/L 水合氯醛(40 mg/kg)麻醉,经左心室依次灌入生理盐水 30 ml,40 g/L 多聚甲醛溶液 100 ml(0.5~1 h),取脑组织放入 40 g/L 多聚甲醛溶液后固定 24 h 后,再依次浸入 150 g/L 和 300 g/L 蔗糖磷酸缓冲液(4℃)中。待脑组织下沉冷冻后,用冷冻切片机切片,根据小鼠大脑解剖图谱,平上丘水平进行 SNc 冠状切片,厚 30 μm。每 3 张取一张,相邻切片分为 2 套分别用于 TH 和 BDNF 的免疫组化测定。

1.4 脑组织 TH 和 BDNF 免疫组化染色 按 S-P 法试剂盒说明书进行。将切片分别浸入兔抗鼠 TH 多克隆抗体(1:5 000),兔抗鼠 BDNF 多克隆抗体(1:100)中,4℃过夜,随后依次浸入生物素化羊抗兔 IgG 工作液和辣根酶 HRP 标记链酶卵白素工作液(三抗)中,37℃下各孵育 1 h,DAB 将免疫产物显示为棕黄色。免疫组织化学染色后,将切片裱于多聚赖氨酸处理的载玻片上,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。用 PBS 代替一抗作空白对照,其余步骤同前。

结果判定:选取 SNc 解剖结构明显的切面,光镜下(×400)对各组黑质区 TH、BDNF 免疫阳性细胞进行细胞计数。每只小鼠取 3 张切片,各组切片选取部位尽量一致,每张随机选一侧 SNc 区 3 个不同的视野,计数胞体轮廓清晰的细胞,求平均值。并应用图像分析系统测定黑质区免疫阳性细胞的光密度值(D 值),同时测定同一张切片上的大脑脚锥体束的 D 值作为背景,用 TH、BDNF D 值减去锥体束的 D 值作为实际 D 值(矫正光密度值,CD),用 CD 值进行比较分析,每只动物取 3 张切片,每张切片随机选取 SNc 区 6 个免疫阳性细胞,求平均值。

1.5 统计学处理 各组实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.5 统计软件作单因素方差分析,组间两两比较用 SNK-q 检验。两变量间的相关性用双变量相关分析(Bivariate)计算其 Pearson 相关系数, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 行为学观察 小鼠在每次注射 MPTP 后约 5 min 渐出现震颤、竖尾、竖毛、身体僵硬、运动迟缓减少、后肢张开、步态不稳,对外界刺激反应低下,扎堆,甚至尿失禁等改变,随着给药次数的增加,其运动减少、肢体僵硬、步态不稳、反应迟缓的表现越来越明显,而 NS 组小鼠无异常行为,表明 MPTP 致小鼠 PD 模型制备成功。rTMS 治疗后小鼠未出现惊厥等异常情况。

2.2 免疫组织化学染色结果 TH 免疫组化染色阳性 (tyrosine hydroxylase-immunoreactivity, TH-ir) 为细胞质和突起着棕黄色。NS 组 SNc 区 TH-ir 细胞密集,着色深,突起较长,细胞形态正常;PD 组和 s-rTMS 组 SNc 区 TH-ir 细胞数量及 CD 值均较 NS 组明显减少 ($P < 0.01$),胞质着色浅,分布较稀疏,细胞可见皱缩,突起较短;rTMS 组黑质区 TH-ir 细胞计数及 CD 值较 PD 组和 s-rTMS 组明显增加 ($P < 0.05$),细胞染色深,分布较密集;而后二者间无显著差异。详见图 1 和表 1。

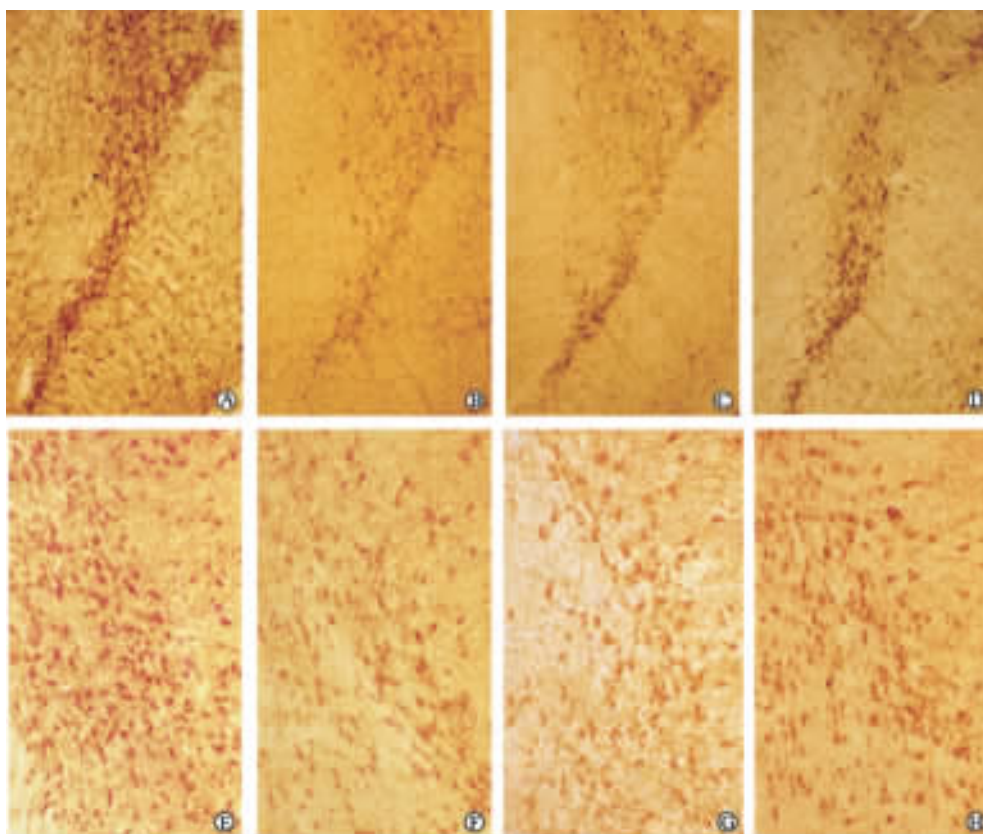


图 1 小鼠 SNc 区 TH 免疫组化 (A-D) 和 BDNF 免疫组化 (E-H) 染色结果

Fig 1 Immunostaining result of TH-ir cells (A-D) and BDNF-ir cells (E-H) in SNc of mice

A, E: NS group; B, F: PD group; C, G: s-rTMS group; D, H: rTMS group. Original magnification: $\times 200$

表 1 小鼠 SNc 区 TH-ir 细胞计数及 CD 值比较

Tab 1 Count and CD values of TH-ir cells and BDNF-ir cells in SNc of mice

($n=8, \bar{x} \pm s$)

Group	Count of TH-ir cells	Count of BDNF-ir cells	CD values of TH-ir cells	CD values of BDNF-ir cells
NS	71.88 \pm 4.26	92.85 \pm 7.61	0.332 1 \pm 0.036 0	0.318 0 \pm 0.022 4
PD	31.67 \pm 3.35**	62.99 \pm 5.97**	0.219 6 \pm 0.018 2**	0.279 3 \pm 0.022 0**
s-rTMS	32.45 \pm 3.31**	61.63 \pm 6.61**	0.225 9 \pm 0.029 2**	0.284 2 \pm 0.019 5**
rTMS	36.67 \pm 3.82** Δ	70.20 \pm 6.12 Δ	0.279 5 \pm 0.025 8** Δ	0.306 9 \pm 0.020 3 Δ

** $P < 0.01$ vs NS group; $\Delta P < 0.05$ vs PD or s-rTMS group

BDNF 免疫反应阳性 (BDNF immunoreactivity, BDNF-ir) 为细胞质着棕黄色。NS 组 SNc 区 BDNF-ir 细胞密集,着色深;PD 组和 s-rTMS 组 SNc 区阳性细胞数及 CD 值均较 NS 组明显减少 ($P < 0.01$),有些细胞呈空泡状,胞质着色浅,分布较稀疏;rTMS 组 SN 区 BDNF-ir 细胞计数、CD 值较 PD 组和 s-rTMS 组明显增加 ($P < 0.05$),染色深,分布较密集;而后二者间差异无统计学意义。详见图 2 和表 2。

2.3 PD 小鼠 SNc 区 TH 与 BDNF 表达的相关性分析 相关分析显示 PD 小鼠 SNc 区 TH-ir 与 BDNF-ir 细胞计数呈明显正相关 ($r = 0.949, P < 0.01$),相应的 CD 值比较亦呈明显正相关 ($r = 0.880, P < 0.01$)。

3 讨论

PD 的病因及发病机制尚不十分清楚,近年来提出了 NTFs 缺乏假说,NTFs 是靶组织分泌的一组特异性的蛋白质分子,有维持和促进神经细胞生长、存活、分化和执行功能的作用^[6]。其中 BDNF 是脑中含量最多的 NTF,活体及离体实验均表明 BDNF 能促进中脑多巴胺能神经元的存活、分化^[7]。Hyman 等^[8]在培养的胚胎中脑多巴胺神经元中加入 BDNF,免疫组化观察存活的 TH 阳性神经元的数量,结果发现 BDNF 能直接作用于多巴胺神经元,促进其 TH 表达,对脑组织具有保护作用。因此,上调黑质 BDNF 表达可能是治疗 PD 的有效策略之一。

近年来,rTMS 在 PD 治疗中的作用成为神经科学的研究热点。当给予大脑皮质神经元一组或一个序列的磁刺激时,在脑深部产生感应电流,可以引起皮质局部或远处的神经元兴奋性改变^[9]。Pascual-Leone 等^[2]首先应用 rTMS 治疗 PD 患者并获得一定疗效,以后这一技术不断更新并应用于临床,不断取得较好的效果^[3],但其治疗 PD 的具体机制尚未明确。电磁场可使细胞形态、DNA、RNA、蛋白质合成、跨膜转运、酶活性以及生物遗传等产生显著变化。Müller 等^[4]研究发现,对大鼠额区经过长时间 rTMS 刺激后,海马、顶叶和梨状区皮质 BDNF mRNA 表达明显增高。张小乔等^[10]研究发现 rTMS 能促进大鼠脑梗死后梗死侧皮质 c-Fos 和 BDNF 的表达,推测 rTMS 可通过诱导 c-Fos 表达来促进梗死侧皮质 BDNF 的表达,从而对脑梗死发挥神经保护效应。Yukimasa 等^[11]亦发现抑郁患者经过 rTMS 治疗好转后血浆 BDNF 浓度明显升高。以上研究

均表明,rTMS 可能通过影响特定脑区神经元的活动,促进 BDNF 的表达而发挥其神经保护作用。本研究发现 rTMS 治疗后 PD 小鼠 SNc 区 TH-ir 细胞明显增多,分布密集,且染色深,CD 值明显高于 PD 组和 s-rTMS 组,提示 rTMS 可能通过阻止 PD 小鼠黑质多巴胺能神经元的进行性退变,发挥神经保护作用。

正常情况下,黑质多巴胺能神经元中广泛存在着 BDNF 自分泌和旁分泌环路,人 SNc 区多巴胺能神经元中有 74% 的细胞表达 BDNF^[1]。Numan 等^[12]发现 BDNF mRNA 与其受体 trkB mRNA 共存于多巴胺神经元,提示多巴胺能神经元可能依靠 BDNF 的局部合成来获得营养支持。本研究发现 MPTP 致 PD 小鼠模型 SNc 区 BDNF 蛋白表达较 NS 组明显降低,提示在 MPTP 致 PD 小鼠模型存在 BDNF 缺乏。rTMS 后 SNc 区 BDNF-ir 细胞计数及表达量明显高于 PD 组和 s-rTMS 组 ($P < 0.05$)。相关分析显示黑质区 TH-ir 与 BDNF-ir 细胞计数及相应的表达量呈明显正相关。提示 rTMS 可能是促使了局部内源性 BDNF 蛋白的表达,从而保护多巴胺能神经元,有助于 PD 神经功能康复。除 BDNF 以外,胶质细胞系源性神经营养因子 (glial cell-line derived neurotrophic factor, GDNF)^[13],神经营养素-3 (neurotrophin-3, NT-3)^[14] 等也与 TH 共存于中脑 SNc 和腹侧被盖区 (VTA) 多巴胺能神经元,对多巴胺能神经元具有营养作用。因此,可能是多种 NTFs 参与营养多巴胺能神经元,rTMS 是否影响了其他 NTFs,共同保护多巴胺能神经元仍需进一步研究。

综上所述,本研究结果显示:rTMS 可以提高 MPTP 致 PD 小鼠模型黑质区 BDNF 蛋白表达,表明 rTMS 可能通过促进 BDNF 合成而有效减缓多巴胺能神经元的退行性变化,从而发挥神经保护作用。

[参考文献]

- [1] Nagatsu T, Sawada M. Biochemistry of postmortem brains in Parkinson's disease: historical overview and future prospects [J]. J Neural Transm Suppl, 2007, (72): 113-120.
- [2] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto J P, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation [J]. Neurology, 1994, 44: 892-898.
- [3] Helmich R C, Siebner H R, Bakker M, M nchau A, Bloem B R. Repetitive transcranial magnetic stimulation to improve mood and motor function in Parkinson's disease [J]. J Neurol Sci, 2006, 248(1-2): 84-96.

- [4] Müller M B, Toschi N, Kresse A E, Post A, Keck M E. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23: 205-215.
- [5] Funamizu H, Ogiue-Ikeda M, Mukai H, Kawato S, Ueno S. Acute repetitive transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 383 (1-2): 77-81.
- [6] 曲 伸, 高桂枝. 神经营养因子与中枢神经系统疾病 [J]. 第二军医大学学报, 2000, 21: 488-491.
- [7] von Bohlen und Halbach O, Minichiello L, Unsicker K. Haploinsufficiency for trkB and trkC receptors induces cell loss and accumulation of alpha-synuclein in the substantia nigra [J]. *FASEB J*, 2005, 19: 1740-1742.
- [8] Hyman C, Hofer M, Barde Y A, Juhasz M, Yancopoulos G D, Squinto S P, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra [J]. *Nature*, 1991, 350: 230-232.
- [9] Wassermann E M, Lisanby S H. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review [J]. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112: 1367-1377.
- [10] 张小乔, 梅元武, 刘传玉. 经颅磁刺激对脑梗死大鼠皮质 c-Fos 和 BDNF 表达的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28: 86-89.
- [11] Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2006, 39: 52-59.
- [12] Numan S, Seroogy K B. Expression of trkB and trkC mRNAs by adult midbrain dopamine neurons: a double-label *in situ* hybridization study [J]. *J Comp Neurol*, 1999, 403: 295-308.
- [13] Pochon N A, Menoud A, Tseng J L, Zurn A D, Aebischer P. Neuronal GDNF expression in the adult rat nervous system identified by *in situ* hybridization [J]. *Eur J Neurosci*, 1997, 9: 463-471.
- [14] Seroogy K B, Lundgren K H, Tran T M, Guthrie K M, Isackson P J, Gall C M. Dopaminergic neurons in rat ventral midbrain express brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs [J]. *J Comp Neurol*, 1994, 342: 321-334.

[本文编辑] 贾泽军

• 读者 作者 编者 •

《第二军医大学学报》在线投稿系统使用说明

为了加快稿件的处理速度,提高办刊效率,《第二军医大学学报》已于 2007 年 1 月开始正式启用在线投稿和在线审稿系统。为了系统的正常运行和规范投稿行为,现就作者投稿作如下说明。

1. 论文请参阅本刊投稿须知并按要求撰写。投稿前请仔细通读全文,确认论文撰写流畅,内容完整,结构安排合理,图表表述清晰,参考文献引用足够。

2. 作者请先登陆我刊网站(<http://www.ajsmmu.cn>),初次投稿者,请先进行权限注册,注册成功后,用该帐号登陆。点击“在线投稿”菜单,开始在线投稿的步骤。

3. 仔细阅读投稿声明,然后根据页面提示填写并上传稿件。

4. 上传的文稿必须是 WORD 文档或 RAR 文件,文件大小不超过 10 MB。如文中有图片,请将图片插入文中上传。

5. 在上传文稿的过程中,如遇网络不畅、无法上传的情况,请将稿件通过电子邮件发送到编辑部,由编辑部代为上传。在 E-mail 中,请写明已注册的用户名和密码(上传成功后,作者可自行修改密码)。

6. 稿件成功上传后,系统将自动弹出稿件回执。请保存此回执,以备查询。

7. 在确定编辑部未将稿件送专家审阅前,如对已上传的文稿有修改,修改后的文稿务必通过电子邮件发送到编辑部,并说明情况。切不可通过“在线投稿系统”上传,以免造成管理上的混乱。

8. 作者投稿后,用已注册帐号登陆系统后方可查询稿件,按“稿件编号”或“作者姓名”方式查询稿件的审稿及编辑加工情况。

9. 稿件上传成功后请将单位介绍信及审稿费直接邮寄至本刊编辑部。

如有疑问请直接与本刊编辑部联系。

地 址:上海市翔殷路 800 号,第二军医大学学报编辑部,邮编 200433

电 话:021-25074341 转 826,或 021-25074344

E-mail:bxue@smmu.edu.cn, bxue304@yahoo.com.cn

《第二军医大学学报》编辑部