

N-乙酰半胱氨酸对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的抑制作用

刘石龙, 廖雯俊, 邬林泉

■背景资料

急性胰腺炎(AP)是一种发病急,进展快,易导致远隔脏器损伤,病死率较高的急腹症。近年临床研究发现,AP并发肝损伤的发生率为40.0%-56.6%,而重症胰腺炎并发肝损伤者高达88.9%。肝脏对毒性物质、生物活性产物的解毒以及清除能力下降,致病因子更易通过肝脏屏障而进入体循环,对全身其他组织器官造成损害,为多器官功能衰竭奠定了基础。

刘石龙, 廖雯俊, 邬林泉, 南昌大学第二附属医院肝胆外科
江西省南昌市 330006

作者贡献分布: 此课题由邬林泉负责实验设计、指导及论文写作修改工作; 由刘石龙与廖雯俊负责实验的实施及论文书写。

通讯作者: 邬林泉, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第二附属医院肝胆外科. liubonc@hotmail.com
电话: 0791-6300249

收稿日期: 2009-11-17 修回日期: 2010-01-20

接受日期: 2010-01-26 在线出版日期: 2010-04-08

N-acetylcysteine protects against liver injury in rats with severe acute pancreatitis

Shi-Long Liu, Wen-Jun Liao, Lin-Quan Wu

Shi-Long Liu, Wen-Jun Liao, Lin-Quan Wu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Professor Lin-Quan Wu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. liubonc@hotmail.com

Received: 2009-11-17 Revised: 2010-01-20

Accepted: 2010-01-26 Published online: 2010-04-08

Abstract

AIM: To explore whether *N*-acetylcysteine (NAC) reduces liver injury in rats with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Fifty-four Sprague-Dawley rats were randomized into sham-operation group, SAP group and NAC treatment group. SAP was induced in rats by retrograde injection of 4% sodium taurocholate into the pancreatic duct. Rats in the NAC treatment group received an intravenous injection of NAC (200 mg/kg) one hour after sodium taurocholate injection. All the animals were sacrificed at 3, 6 and 12 h after SAP induction. The activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B) in the liver was determined by immunohistochemistry. The hepatic expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA was assayed by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Meanwhile, plasma amylase and liver function (ALT and AST) were measured.

RESULTS: SAP induction significantly enhanced NF- κ B binding activity and up-regulated iNOS mRNA expression in the liver of rats. NAC treatment for different durations could significantly suppress the activation of NF- κ B (3 h: 0.32 ± 0.05 vs 0.46 ± 0.04 , 6 h: 0.56 ± 0.07 vs 0.97 ± 0.18 and 12 h: 0.87 ± 0.14 vs 1.13 ± 0.11 , respectively; all $P < 0.05$) and reduce the levels of plasma amylase, ALT and AST.

CONCLUSION: NF- κ B activation and iNOS mRNA expression are associated with liver injury in SAP. NAC protects against SAP-induced liver injury perhaps by blocking the activation of NF- κ B.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Nuclear factor- κ B; Inducible nitric oxide synthase; Liver injury; *N*-acetylcysteine

Liu SL, Liao WJ, Wu LQ. *N*-acetylcysteine protects against liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(10): 1046-1050

摘要

目的: 探讨*N*-乙酰半胱氨酸(*N*-acetylcysteine, NAC)对大鼠重症急性胰腺炎(SAP)肝损伤的抑制作用机制。

方法: 54只SD大鼠随机分为假手术组(SO组)、胰腺炎组(SAP组)及NAC干预组(NAC组), 各组18只。以4%牛磺胆酸钠溶液逆行注入胰胆管制作SAP模型。NAC组于造模后1 h行股静脉注入NAC(200 mg/kg)。分别于3 h、6 h、12 h时间点随机剖杀大鼠。采用SP免疫组织化学法检测肝组织NF- κ B活性; 利用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测肝组织iNOS mRNA表达; 胰、肝组织行病理切片观察, 同时行血清淀粉酶、肝功能(AST、ALT)检测。

结果: SO组肝组织可见散在肝细胞NF- κ B活化和iNOS mRNA低表达, SAP组NF- κ B活化和iNOS mRNA高表达; NAC对肝组织NF- κ B活性有抑制作用, 降低iNOS mRNA表达, 与

■同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科; 张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

SAP组比较差异显著(3 h: 0.32 ± 0.05 vs 0.46 ± 0.04 , 6 h: 0.56 ± 0.07 vs 0.97 ± 0.18 , 12 h: 0.87 ± 0.14 vs 1.13 ± 0.11 , 均 $P < 0.05$), 并可降低血清淀粉酶、AST、ALT水平。

结论: 肝组织NF- κ B活化及iNOS mRNA过度表达可能是SAP肝损伤发生的原因之一, NAC可抑制肝NF- κ B活性及iNOS mRNA的表达, 对SAP肝损伤具有一定的抑制作用。

关键词: 重症急性胰腺炎; 核因子- κ B; 诱导型一氧化氮合酶; 肝损伤; *N*-乙酰半胱氨酸

刘石龙, 廖雯俊, 邬林泉. *N*-乙酰半胱氨酸对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的抑制作用. 世界华人消化杂志 2010; 18(10): 1046-1050
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1046.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种发病急, 进展快, 易导致远隔脏器损伤, 病死率较高的急腹症。AP发病机制目前尚不清楚, 主要死亡原因是并发多器官功能衰竭, 死亡率10%-35%。近年临床研究发现, AP并发肝损伤的发生率为40.0%-56.6%, 而重症胰腺炎并发肝损伤者高达88.9%^[1]。肝脏对毒性物质、生物活性产物的解毒以及清除能力下降, 致病因子更易通过肝脏屏障而进入体循环, 对全身其他组织器官造成损害, 为多器官功能衰竭奠定了基础。本实验通过大鼠重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)模型, 探讨NAC对大鼠SAP肝损伤的保护作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物采用健康的8-10周龄SD大鼠, 共54只, 雌雄不限, 体质量为230-280 g, 由南昌大学医学院实验动物中心提供。NF- κ B p65抗体(兔抗大鼠)购于北京博奥森公司; *N*-乙酰半胱氨酸购于Solarbio公司; 牛磺胆酸钠购于美国Sigma公司; iNOS及 β -actin引物系根据GenBank中相应的基因序列自行设计, 由上海生工生物工程公司合成。

1.2 方法

1.2.1 分组: 实验前大鼠在实验室适应性饲养1 wk。随机分成3个组, 假手术组(sham operation, SO组, $n = 18$)、SAP组($n = 18$)、*N*-乙酰半胱氨酸干预组(*N*-acetylcysteine, NAC组, $n = 18$)。

1.2.2 模型制作和标本检测: 采用逆行胰胆管注入法制作SAP模型, 分别在造模后3、6、12 h的

规定时间点, 随机剖杀大鼠取下腔静脉血3 mL, 用于血淀粉酶、肝功能(AST、ALT)测定。即刻取肝组织100 mg左右, 投入液氮罐中冻存, 用于mRNA测定。取胰腺、肝组织放入100 g/L中性甲醛固定24 h, 常规制成石蜡切片, 由病理专职病理技术人员对胰腺组织、肝组织HE染色及免疫组织化学染色观察。

1.2.3 RT-PCR法检测肝组织iNOS mRNA表达: 用TRIzol提取总RNA, 逆转录后行PCR。iNOS及 β -actin引物序列如下: iNOS(514 bp): 5'-TGTGTTCCACCAGGAGATGTTG-3'; 5'-CAGTTTCTGGTTCGATGTCATGAG-3'; β -actin(395 bp): 5'-GCAAGTACTCTGTGTGGATTGG-3'; 5'-AATCAAAGTCCTCAGCCACATT-3'。RT-PCR反应条件: 预变性95 °C 5 min, 变性94 °C 45 s, 延伸72 °C 75 s, 最后72 °C延伸7 min, 共36循环。其中iNOS、 β -actin引物的退火温度分别为: 48 °C、60 °C。将PCR产物在1.5%琼脂糖凝胶中电泳(75 mV, 50 min), 用凝胶图像扫描仪测算每条带的光密度值。用iNOS扩增产物带与 β -actin扩增产物带值之比表示每个样本的iNOS的表达。

1.2.4 肝组织NF- κ B的免疫组织化学染色: 采用SP(Streptavidin/Peroxidase)法检测肝组织NF- κ B的活性。一抗(兔抗p65抗体)工作浓度为1:200。阴性对照不加一抗, 以正常PBS代替。结果判断: 在400倍光镜下对每张切片随机取5个视野, 计算每个视野的阳性细胞数取其均数代表该样本的阳性表达。细胞核和(或)细胞质呈棕色即为阳性。

统计学处理 数据采用mean \pm SD表示。采用SPSS13.0软件进行方差分析, 同时段的组间比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清淀粉酶指标变化 与SO组、NAC组比较, ANP组血清淀粉酶在造模后3 h就明显地升高, 各组间比较有显著性差异($P < 0.05$)。各时间点NAC组血清淀粉酶较SAP组明显降低(表1)。

2.2 血清ALT和AST指标测定 NAC组和SAP组血清ALT和AST含量在3-12 h内持续升高, 显著高于SO组。NAC组ALT和AST浓度较SAP组显著降低($P < 0.05$), 但仍高于SO组($P < 0.05$, 表2)。

2.3 肝组织病理观察 肝脏外观变化: SO组肝脏无明显变化。SAP组3 h肝脏充血; 6 h充血加重肝脏淤血样改变; 12 h肝脏表面偶见坏死灶。NAC组3 h肝脏充血; 6 h充血加重; 12 h肝脏表面出现散在的可疑坏死灶。肝脏病理光镜观察: SO组肝小叶结构清晰, 细胞形态正常。SAP组3 h肝细胞

■研究前沿

急性胰腺炎发病机制目前尚不清楚, 主要死亡原因是并发多器官功能衰竭, 死亡率10%-35%。急性胰腺炎并发肝损伤是目前研究的热点问题。

■相关报道

周家华等研究发现NF- κ B在6 h时间点明显升高, 6 h后无进一步升高, 12 h后无进一步升高, 且证明PDTC可抑制NF- κ B活性并与给药时间有关; 田勇等研究发现: SAP肝损伤在24 h点的NF- κ B活性增高; 袁耀宗、赵永福等研究发现大鼠SAP模型NF- κ B在12 h内持续升高且证明NF- κ B在重症胰腺炎肝损伤其重要作用。

表 1 实验各组血清淀粉酶指标测定结果 (U/L, mean \pm SD)

分组	3 h	6 h	12 h
SO组	1 532.23 \pm 165.27	1 763.83 \pm 159.32	2 097.83 \pm 182.21
SAP组	3 841.23 \pm 543.29 ^{ac}	5 967.16 \pm 763.82 ^{ac}	7 921.14 \pm 933.65 ^{ac}
NAC组	2 941.32 \pm 702.45 ^a	3 832.46 \pm 659.37 ^a	5 382.29 \pm 870.89 ^a

^a $P < 0.05$ vs SO组; ^c $P < 0.05$ vs NAC组。

表 2 实验各组肝功能指标测定结果 (U/L, mean \pm SD)

分组	3 h		6 h		12 h	
	ALT	AST	ALT	AST	ALT	AST
SO组	60.5 \pm 9.8	178.4 \pm 35.2	82.3 \pm 12.3	203.5 \pm 42.1	97.3 \pm 21.5	302.3 \pm 39.2
SAP组	198.5 \pm 32.2	521.6 \pm 89.4 ^{ac}	387.5 \pm 36.9	753.2 \pm 123.4 ^{ac}	453.2 \pm 86.2	863.3 \pm 46.3 ^{ac}
NAC组	126.7 \pm 21.3	432.7 \pm 57.6 ^a	253.1 \pm 35.8	576.3 \pm 76.5 ^a	278.2 \pm 12.9	642.1 \pm 69.2 ^a

^a $P < 0.05$ vs SO组; ^c $P < 0.05$ vs NAC组。

表 3 实验各组肝组织NF- κ B检测结果 (mean \pm SD)

分组	3 h	6 h	12 h
SO组	2.12 \pm 0.46	5.32 \pm 0.53	6.12 \pm 0.58
SAP组	16.35 \pm 2.38 ^{ac}	45.31 \pm 4.14 ^{ac}	52.69 \pm 4.21 ^{ac}
NAC组	10.63 \pm 2.13 ^a	19.35 \pm 3.69 ^a	28.34 \pm 5.41 ^a

^a $P < 0.05$ vs SO组; ^c $P < 0.05$ vs NAC组。

胞质染色变淡, 嗜酸性小体偶见, 部分细胞质小圆形空泡样变性未见明显的肝细胞坏死和肝细胞凋亡出现, 炎性细胞浸润不明显; 6 h肝细胞肿胀, 个别缺血样改变数个细胞核皱缩, 碎裂, 周围散在中性粒细胞; 12 h呈灶性坏死, 皱缩、碎裂核增多及肿胀的库普弗细胞。NAC组3 h肝细胞胞质染色变淡, 细胞质小圆形空泡样变性偶见; 6 h肝细胞肿胀, 偶见肝细胞嗜酸性变; 12 h肿胀的库普弗细胞较少见, 主要肝脏缺血样改变。

2.4 肝组织NF- κ B的活化 NF- κ B免疫组织化学染色结果显示在SO组大鼠肝组织内散在的NF- κ B阳性染色细胞。高倍镜下可见其阳性染色主要位于胞质, 而细胞核不着色; SAP组大鼠肝组织中可见明显深染的NF- κ B阳性细胞, 其染色以细胞核为主, 染色重, 胞核轮廓清晰, 胞质也有少量着色, 但染色较SO组淡; NAC组细胞核及胞质虽有NF- κ B染色但普遍较胰腺炎组明显变淡, 且细胞轮廓不清楚(表3)。

2.5 肝组织炎性介质iNOS基因表达变化 RT-PCR扩增产物经琼脂糖凝胶电泳后, 用Gene Genius全

表 4 实验各组肝组织iNOS mRNA表达测定结果 (iNOS mRNA/ β -actin, mean \pm SD)

分组	3 h	6 h	12 h
SO组	0.15 \pm 0.07	0.18 \pm 0.04	0.21 \pm 0.02
SAP组	0.46 \pm 0.04 ^{ac}	0.97 \pm 0.18 ^{ac}	1.13 \pm 0.11 ^{ac}
NAC组	0.32 \pm 0.05 ^a	0.56 \pm 0.07 ^a	0.87 \pm 0.14 ^a

^a $P < 0.05$ vs SO组; ^c $P < 0.05$ vs NAC组。

自动凝胶成像系统进行半定量分析。显示SO组大鼠肝组织iNOS mRNA不表达或低表达, SAP组iNOS mRNA表达明显上调。NAC组与胰腺炎组比较iNOS mRNA的表达明显降低(图1, 表4)。

3 讨论

研究证明AP引起的肝损害不但会加重AP病情且肝损害程度与胰腺炎程度密切相关, 并影响其病程及预后, 甚至可以发展为肝功能衰竭导致患者死亡^[2,3]。近年的研究还发现NF- κ B在肝损伤发病机制中起重要的作用, 他在肝脏中的高表达与继发引起的下游调控基因的激活共同参与肝损伤的发生和发展^[4-6]。诱导型一氧化氮合酶(iNOS)基因, 含有 κ B位点, NF- κ B在调控其表达方面起到重要作用, 研究发现: 体内iNOS被激活后, 释放大量的NO与多种病理状态相关, 包括组织损伤和多种炎症疾病、神经疾病等^[7-10]。因此, 选择性地抑制iNOS进而抑制过量的NO产生将具有一定的治疗前景。有效地抑制iNOS能阻

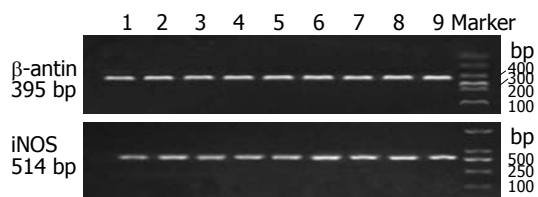


图1 各组3、6、12 h肝组织iNOS mRNA的表达. 1-3: SO组; 4-6: SAP组; 7-9: NAC组.

断炎症信息传递通道的作用, 有效地抑制iNOS 不仅能在初始阶段影响炎症的发生, 也对抑制和终结炎症有作用.

国内外研究表明: NF- κ B的早期高表达在SAP的发病中起重要作用, 周家华等研究发现NF- κ B在6 h时间点明显升高, 6 h后无进一步升高, 12 h后无进一步升高, 且证明PDTC可抑制NF- κ B活性并与给药时间有关^[11]; 田勇等研究发现: SAP肝损伤在24 h点的NF- κ B活性增高^[12]; 袁耀宗、赵永福等研究发现大鼠SAP模型NF- κ B在12 h内持续升高且证明NF- κ B在重症胰腺炎肝损伤其重要作用^[13,14]. Ethridge等发现在SAP 3-6 h内NF- κ B表达会出现两个高峰, 表明NF- κ B的早期高表达介导了第1次炎症打击与胰外脏器损伤有关^[15]. 本实验中我们发现造模后在SO组, 大鼠肝组织内可见散在的NF- κ B阳性染细胞, 高倍镜下可见主要位于胞质, 而细胞核少量着色; SAP组大鼠肝组织可见明显深染的NF- κ B阳性肝细胞且染色以胞核为主, SAP组在3-12 h时间点内肝脏组织中NF- κ B的活性持续性升高, 与SO组各时间点相比有显著差异($P<0.05$), 此研究与袁耀宗、赵永福等研究基本一致. 随SAP病程发展, 肝脏病理变化出现不同程度的加重; 血清ALT、AST水平明显升高. NAC治疗组肝细胞核及细胞质虽有染色但普遍较胰腺炎组明显变淡且细胞轮廓不清楚, 说明NAC有抑制NF- κ B活化的作用. SO组大鼠肝组织iNOS mRNA不表达或低表达, SAP组肝组织iNOS mRNA表达明显上调; NAC组肝组织iNOS mRNA的表达较SAP组明显降低, 有统计学意义($P<0.05$). 说明NAC对肝组织iNOS mRNA的表达有抑制作用.

NAC是细胞内还原性谷胱甘肽的前体. 主要作为一种黏液溶解剂临床上应用于治疗呼吸系统疾病, 迄今已30多年. *N*-乙酰半胱氨酸具有清除氧自由基, 抑制NF- κ B激活, 减少细胞因子的合成和释放的作用. 实验中我们发现NAC组大鼠胰腺炎肝损伤较SAP组明显减轻. 本实验中NAC治疗组NF- κ B活化及iNOS mRNA的表达较

SAP组明显降低, 有显著的统计学意义($P<0.05$), 且肝功能明显改善、肝脏的病理变化明显减轻. 从实验中可观察到NF- κ B异常活化与iNOS mRNA的表达呈一定的平行关系.

本实验证实: SAP时, NF- κ B活化及其引起的下游iNOS mRNA表达参与了AP并发的肝损伤, *N*-乙酰半胱氨酸可能通过抑制NF- κ B的活性从而抑制了iNOS mRNA的表达, 对AP并发的肝损伤有一定的抑制作用.

总之, AP肝损伤其机制复杂, 多种机制参与其的发生, AP引起的肝损害不但会加重AP病情且肝损害程度与胰腺炎程度密切相关, 并影响其病程及预后, 甚至可以发展为肝功能衰竭导致患者死亡. 早期诊断SAP、控制病情的发展是防治肝功能不全的关键. 实验中我们发现NAC对SAP并发肝功能不全有一定的治疗作用.

4 参考文献

- 1 孔瑞, 孙备. 重症急性胰腺炎并发肝损伤的研究进展. 国际外科学杂志 2006; 33: 401-404
- 2 郭佳, 薛平, 黄宗文, 游真, 李永红, 王忠朝. 肝损害持续时间对重症急性胰腺炎的影响. 中华肝胆外科杂志 2006; 12: 779-780
- 3 Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Arai K, Shimamura H, Motoi F, Takeda K, Matsuno S. Cytokine modulation in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 195-203
- 4 Heyninck K, Wullaert A, Beyaert R. Nuclear factor-kappa B plays a central role in tumour necrosis factor-mediated liver disease. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1409-1415
- 5 Mason NJ, Artis D, Hunter CA. New lessons from old pathogens: what parasitic infections have taught us about the role of nuclear factor-kappaB in the regulation of immunity. *Immunol Rev* 2004; 201: 48-56
- 6 Rakonczay Z Jr, Jarmay K, Kaszaki J, Mándi Y, Duda E, Hegyi P, Boros I, Lonovics J, Takács T. NF-kappaB activation is detrimental in arginine-induced acute pancreatitis. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 696-709
- 7 Dawson VL, Dawson TM. Nitric oxide in neurodegeneration. *Prog Brain Res* 1998; 118: 215-229
- 8 Heneka MT, Feinstein DL. Expression and function of inducible nitric oxide synthase in neurons. *J Neuroimmunol* 2001; 114: 8-18
- 9 Rau B, Bauer A, Wang A, Gansauge F, Weidenbach H, Nevalainen T, Poch B, Beger HG, Nussler AK. Modulation of endogenous nitric oxide synthase in experimental acute pancreatitis: role of anti-ICAM-1 and oxygen free radical scavengers. *Ann Surg* 2001; 233: 195-203
- 10 Ueno N, Kashiwamura S, Ueda H, Okamura H, Tsuji NM, Hosohara K, Kotani J, Marukawa S. Role of interleukin 18 in nitric oxide production and pancreatic damage during acute pancreatitis. *Shock* 2005; 24: 564-570
- 11 周家华, 朱海涛, 王凤臣. 吡咯烷二硫代氨基甲酸酯对大鼠急性坏死性胰腺炎肝损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2602-2606
- 12 田勇, 谭纪龙. 核因子- κ B在重症胰腺炎模型肝脏损伤

■同行评价

本研究具有很高的学术价值和临床指导作用, 能够很好地反映了我国在胃肠领域临床和基础研究的先进水平.

- 中的作用. 中国血液流变学杂志 2006; 16: 346-347
- 13 袁耀宗, 纪龙, 朱颖, 翟祖康, 章永平, 徐家裕. 核因子- κ B在重症急性胰腺炎肝损伤中的作用研究. 上海医药 2002; 25: 172-175
- 14 赵永福, 翟文龙, 张水军, 陈孝平. 雷公藤内酯醇对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的保护作用. 中华实验外科

杂志 2005; 22: 689-691

- 15 Ethridge RT, Hashimoto K, Chung DH, Ehlers RA, Rajaraman S, Evers BM. Selective inhibition of NF-kappaB attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 497-505

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2008 年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序

代码	期刊名称	总被引频次			影响因子		
		数值	学科排名	离均差率	数值	学科排名	离均差率
1170	JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY	7	41	-0.99	0.043	41	-0.92
G275	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	5432	1	3.71	0.792	6	0.52
G803	肝脏	586	25	-0.49	0.594	11	0.14
G938	国际呼吸杂志	645	22	-0.44	0.294	34	-0.43
G415	国际内分泌代谢杂志	663	20	-0.43	0.379	28	-0.27
G501	临床肝胆病杂志	582	27	-0.50	0.441	22	-0.15
G658	临床荟萃	1709	8	0.48	0.356	32	-0.32
G257	临床内科杂志	875	16	-0.24	0.412	24	-0.21
G855	临床消化病杂志	314	32	-0.73	0.294	34	-0.43
G261	临床心血管病杂志	836	17	-0.28	0.371	29	-0.29
G293	临床血液学杂志	408	31	-0.65	0.329	33	-0.37
G491	岭南心血管病杂志	161	39	-0.86	0.158	40	-0.70
G662	内科急危重症杂志	308	34	-0.73	0.279	36	-0.46
G523	内科理论与实践	34	40	-0.97	0.171	39	-0.67
G746	实用肝脏病杂志	312	33	-0.73	0.562	14	0.08
G190	世界华人消化杂志	2480	6	1.15	0.547	17	0.05
G800	胃肠病学	619	23	-0.46	0.621	10	0.19
G326	胃肠病学和肝病学杂志	580	28	-0.50	0.415	23	-0.20
G083	心肺血管病杂志	246	37	-0.79	0.361	31	-0.31
G419	心血管病学进展	585	26	-0.49	0.410	25	-0.21
G260	心脏杂志	553	29	-0.52	0.406	26	-0.22
G610	胰腺病学	268	35	-0.77	0.366	30	-0.30
G234	中国动脉硬化杂志	934	15	-0.19	0.557	16	0.07
G267	中国实用内科杂志	2309	7	1.00	0.487	20	-0.06
G211	中国糖尿病杂志	1567	11	0.36	0.570	13	0.10
G380	中国心血管杂志	256	36	-0.78	0.225	37	-0.57
G203	中国心脏起搏与心电生理杂志	657	21	-0.43	0.562	14	0.08
G633	中国血液净化	680	19	-0.41	0.546	18	0.05
G119	中国循环杂志	694	18	-0.40	0.406	26	-0.22
G231	中华肝脏病杂志	3283	4	1.84	1.119	2	1.15
G235	中华高血压杂志	1168	14	0.01	0.730	8	0.40
G639	中华老年多器官疾病杂志	166	38	-0.86	0.207	38	-0.60
G876	中华老年心脑血管病杂志	588	24	-0.49	0.442	21	-0.15
G155	中华内分泌代谢杂志	1612	10	0.40	0.897	5	0.73
G156	中华内科杂志	3484	3	2.02	0.788	7	0.52
G161	中华肾脏病杂志	1643	9	0.42	1.068	3	1.05
G285	中华消化内镜杂志	1314	13	0.14	0.578	12	0.11
G168	中华消化杂志	2571	5	1.23	1.025	4	0.97
G892	中华心率失常学杂志	494	30	-0.57	0.657	9	0.26
G170	中华心血管病杂志	4186	2	2.63	1.375	1	1.64
G172	中华血液学杂志	1501	12	0.30	0.489	19	-0.06
	平均值	1154			0.520		

以上数据摘自2009年版《中国科技期刊引证报告》(核心版). 科学技术文献出版社, 177-178.