

MAPK/ERK信号通路在胃癌细胞来源的外来体诱导Jurkat T细胞凋亡中的作用

曲晶磊, 赵明芳, 曲秀娟, 侯科佐, 姜又红, 杨向红, 刘云鹏

曲晶磊, 赵明芳, 曲秀娟, 侯科佐, 刘云鹏, 中国医科大学附属第一医院肿瘤内科 辽宁省沈阳市 110001

姜又红, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所 辽宁省沈阳市 110001

杨向红, 中国医科大学附属盛京医院病理科 辽宁省沈阳市 110004

曲晶磊, 讲师, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究.

辽宁省教育厅实验室基金资助项目, No. 2008S246

作者贡献分布: 此课题由曲晶磊、刘云鹏、姜又红及杨向红设计; 研究过程由曲晶磊、赵明芳、曲秀娟及侯科佐完成; 数据分析及论文写作由曲晶磊与刘云鹏完成.

通讯作者: 刘云鹏, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院肿瘤内科. cmuliuyunpeng@yahoo.cn
电话: 024-83282312

收稿日期: 2010-03-21 修回日期: 2010-05-19

接受日期: 2010-05-25 在线出版日期: 2010-07-08

Role of MAPK/ERK signaling pathway in gastric cancer exosome-induced apoptosis of Jurkat T cells

Jing-Lei Qu, Ming-Fang Zhao, Xiu-Juan Qu, Ke-Zuo Hou, You-Hong Jiang, Xiang-Hong Yang, Yun-Peng Liu

Jing-Lei Qu, Ming-Fang Zhao, Xiu-Juan Qu, Ke-Zuo Hou, Yun-Peng Liu, Department of Medical Oncology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

You-Hong Jiang, Institute of Cancer Research, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Xiang-Hong Yang, Department of Pathology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Supported by: the Laboratory Foundation of Education Department of Liaoning Province, No. 2008S246

Correspondence to: Professor Yun-Peng Liu, Department of Medical Oncology, the First Hospital of China Medical University, 155 North Nanjing Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. cmuliuyunpeng@yahoo.cn

Received: 2010-03-21 Revised: 2010-05-19

Accepted: 2010-05-25 Published online: 2010-07-08

Abstract

AIM: To investigate the role of the mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) signaling pathway in gastric cancer exosome-induced apoptosis of Jurkat T cells.

METHODS: Gastric cancer exosomes were isolated and purified by serial centrifugation and sucrose gradient ultracentrifugation. The morphology of gastric cancer exosomes was observed by electron microscopy. Cell apoptosis was determined by propidium iodide staining and flow cytometry. The expression of caspase-3 and -8 and p-ERK was assayed by Western blot.

RESULTS: Gastric cancer exosomes, ranging in diameter from 30 to 100 nm, had a characteristic saucer-like shape that was limited by a lipid bilayer. These exosomes induced Jurkat T cell apoptosis in a time- and dose-dependent manner. Activation of caspase-3 and -8 and down-regulation of p-ERK expression were noted in exosome-induced apoptosis of Jurkat T cells.

CONCLUSION: Gastric cancer exosomes induce apoptosis of Jurkat T cells possibly by inhibiting the MAPK/ERK pathway.

Key Words: Exosome; Apoptosis; MAPK/ERK pathway; Gastric cancer

Qu JL, Zhao MF, Qu XJ, Hou KZ, Jiang YH, Yang XH, Liu YP. Role of MAPK/ERK signaling pathway in gastric cancer exosome-induced apoptosis of Jurkat T cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(19): 1969-1973

摘要

目的: 研究胃癌细胞来源的外来体对Jurkat T细胞凋亡的影响, 初步探讨MAPK/ERK通路在此过程中的作用.

方法: 采用离心超滤和蔗糖密度梯度超速离心的方法从胃癌SGC7901细胞的上清液中分离出胃癌细胞来源的外来体. 透射电子显微镜下观察外来体形态, 流式细胞仪PI染色检测细胞凋亡, Western blot检测蛋白表达.

结果: 透射电子显微镜下观察胃癌SGC7901细胞来源的外来体具有特征性的盘状结构, 由双层膜构成, 他们的直径为30-100 nm. 外来体能以时间和剂量依赖性的方式诱导Jurkat T细胞

■背景资料

肿瘤能在人体内发生并长期生存, 是由于肿瘤细胞在长期的生长过程中形成了多重免疫逃逸机制, 使机体的免疫系统无法对肿瘤细胞进行识别和杀伤. 最近研究表明肿瘤细胞分泌的exosomes能抑制T细胞和NK细胞的功能, 诱导免疫耐受. 本课题组之前的研究显示肿瘤来源的exosomes能诱导Jurkat T细胞凋亡, 在凋亡过程中伴随有PI3K/Akt通路的失活, 但MAPK/ERK信号通路在此过程中的作用不清楚.

■同行评议者

田宇彬, 教授, 青岛大学医学院附属医院消化内科

■研究前沿

最近研究发现很多类型的细胞都能释放exosomes, 但是大多数研究集中在免疫细胞和肿瘤细胞释放的exosomes.

凋亡, 在凋亡过程中伴有caspase-3, 8的活化和p-ERK表达的下调.

结论: 胃癌细胞来源的外来体能诱导Jurkat T细胞凋亡, 其机制可能与抑制MAPK/ERK通路的活性有关.

关键词: 外来体; 凋亡; MAPK/ERK通路; 胃癌

曲磊磊, 赵明芳, 曲秀娟, 侯科佐, 姜又红, 杨向红, 刘云鹏. MAPK/ERK信号通路在胃癌细胞来源的外来体诱导Jurkat T细胞凋亡中的作用. 世界华人消化杂志 2010; 18(19): 1969-1973
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1969.asp>

0 引言

肿瘤能在人体内发生并长期生存, 是由于肿瘤细胞在长期的生长过程中形成了多重免疫逃逸机制, 使机体的免疫系统无法对肿瘤细胞进行识别和杀伤. 最近研究表明肿瘤细胞分泌的exosomes能抑制T细胞和NK细胞的功能, 诱导免疫耐受^[1,2]. 本课题组之前的研究显示肿瘤来源的exosomes能诱导Jurkat T细胞凋亡, 在凋亡过程中伴随有PI3K/Akt通路的失活^[3], 但MAPK/ERK信号通路在此过程中的作用不清楚. 本研究分离纯化了胃癌SGC7901细胞来源的exosomes, 评价了MAPK/ERK信号通路在胃癌细胞来源的exosomes诱导Jurkat T细胞凋亡中的作用, 为进一步阐明exosomes诱导肿瘤免疫逃避和免疫耐受的机制提供了理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 RPMI 1640培养基购自Gibco公司, 胎牛血清购自天津血液病研究所. 100 kDa MWCO Amicon超滤管购自美国Millipore公司, 重水购自美国Sigma公司. 兔抗人caspase-3抗体购自Santa Cruz公司, 兔抗人caspase-8抗体购自Lab Vision公司, 鼠抗人Tubulin抗体购自BD Biosciences Pharmingen公司, 兔抗人p-ERK和ERK抗体购自Cell Signaling公司. 辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠和羊抗兔二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司, ECL试剂盒购自PIERCE公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人低分化胃腺癌细胞株SGC7901和Jurkat T细胞为本实验室常规传代培养, 生长于含有100 mL/L灭活胎牛血清、12 kU/L庆大霉素的RPMI 1640培养液中, 于37 °C、50 mL/L CO₂、饱和湿度的培养箱内培养, 0.25%胰酶消化液消化传代, 2-3 d传代1次. 所有实验均采用对数生长

期细胞. 血清来源的exosomes的去除采用两步法分离, 即10 000 g×30 min, 100 000 g×1 h.

1.2.2 exosomes的制备: 胃癌SGC7901细胞培养48 h后收集细胞上清液用于exosomes的制备. 首先, 收集的上清液通过一系列离心去除细胞及碎片: 4 °C, 300 g×10 min、1 200 g×30 min、10 000 g×30 min. 然后将上清液移入100 kDa MWCO Amicon 50 mL超滤离心管中, 4 °C离心, 1 000 g×30 min, 取浓缩液. 将超滤后液体移至含有30%蔗糖/重水垫的15 mL超速离心管中, 4 °C 100 000 g超速离心1 h. 收集底部含有exosomes的缓冲垫, 用至少5倍体积的PBS稀释后, 置于100 kDa MWCO Amicon超滤离心管中, 4 °C 1 000 g离心30 min, 重复3次. 得到的浓缩液即为exosomes, 0.22 μm滤膜过滤除菌, 用Bardford法检测蛋白浓度, 分装备用, -80 °C保存.

1.2.3 电镜: 将exosomes超速离心成沉淀后, 经固定液(2%多聚甲醛, 0.25%戊二醛)4 °C固定1 h, PBS洗涤3次(15分/次), 1%锇酸固定1.5 h, PBS洗涤3次(15分/次), 梯度酒精脱水, 环氧树脂浸透过夜、包埋, 于35 °C、45 °C、60 °C聚合24 h, 经超薄切片、铅铀染色后透射电镜下观察摄片.

1.2.4 细胞凋亡的检测: 取对数生长期的Jurkat T细胞, 将细胞浓度调至3×10⁵/mL接种于6孔板, 分别加入终浓度为0、25、100和400 mg/L的exosomes培养24和48 h后收集细胞于流式管中, 冷PBS洗2次, 用70%的冷乙醇4 °C固定过夜后, 冷PBS洗2次, 加入RNase A(20 mg/L)37 °C孵育30 min后, 加入PI(20 mg/L)避光孵育30 min, 用FACScan流式细胞仪进行DNA含量检测, 判定凋亡百分率.

1.2.5 Western blot 检测蛋白表达: 分别收集对照组及处理组细胞, 将其裂解于200 μL含有蛋白酶抑制剂(100 mg/L PMSF, 2 mg/L Aprotinin)的裂解液中[1% Triton X-100, 50 mmol/L Tris-HCl(pH 7.4), 150 mmol/L NaCl, 10 mmol/L EDTA, 100 mmol/L NaF, 1 mmol/L Na₃VO₄], 4 °C裂解40 min, 15 000 r/min离心20 min, 取上清, 用Bardford法进行蛋白定量. 与3×样品缓冲液混合后, 煮沸5 min. 将样品在10%的SDS-聚丙烯酰胺中进行电泳3 h, 然后转印至硝酸纤维素膜上. 用5%脱脂牛奶封闭1 h后, 分别加入一抗, 4 °C过夜. TTBS洗4次后加入辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温作用30 min, ECL法显色, GIS凝胶图像分析系统照相并分析处理.

统计学处理 所有数据均为3次独立实验结

果, 以mean±SD表示. 采用SPSS13.0统计软件进行统计学分析. 两组之间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 有统计学意义.

2 结果

2.1 exosomes的形态观察 通过离心超滤和蔗糖密度梯度离心, 我们从胃癌SGC7901细胞的上清液中分离出肿瘤来源的exosomes, 然后通过透射电子显微镜对其形态进行了观察. 如图1所示: exosomes具有特征性的盘状结构, 由双层膜构成, 他们的直径为30-100 nm.

2.2 胃癌细胞来源的exosomes诱导Jurkat T细胞凋亡 流式细胞仪分析显示不同浓度的exosomes作用于Jurkat T细胞24和48 h后, exosomes以时间和剂量依赖性的方式诱导Jurkat T细胞凋亡. 400 mg/L的exosomes作用于Jurkat T细胞48 h后, 有34.61%的细胞发生了凋亡, 而对照组仅有2.72%的细胞发生凋亡($P<0.01$, 图2).

2.3 exosomes对Jurkat T细胞凋亡相关蛋白表达的影响 400 mg/L的exosomes分别作用于Jurkat T细胞24和48 h, Western blot结果显示, exosomes作用24 h能检测出裂解的caspase-3和caspase-8片段, 48 h时更明显(图3).

2.4 exosomes下调p-ERK的表达 由于MAPK/ERK通路在细胞增殖和凋亡方面的发挥着重要的作用, 我们进一步检测了ERK的活性, Western blot结果显示exosomes以时间依赖性的方式下调p-ERK的表达(图4).

3 讨论

exosomes是由细胞分泌至胞外的膜性小囊泡, 表面含有大量与其来源和功能密切相关的蛋白质和脂质成分^[4,5]. 最近研究发现很多类型的细胞都能释放exosomes, 但是大多数研究集中在免疫细胞和肿瘤细胞释放的exosomes. 由于树突状细胞和肿瘤细胞来源的exosomes可同时表达MHC、共刺激分子、热休克蛋白和肿瘤抗原, 体内和体外实验证明其能诱发和增强机体的免疫反应, 具有抗肿瘤作用^[6,7], 因此exosomes作为一种新型的亚细胞疫苗被广泛研究. 但近年来也有研究表明肿瘤来源exosomes在特定的环境中也能下调免疫应答或诱导免疫耐受, 这给exosomes的研究提出了新的挑战. 目前越来越多的证据表明exosomes在体内发挥免疫增强作用依赖宿主的树突状细胞^[8], exosomes和免疫细胞的直接作用通常表现为免疫抑制. Taylor和Gercel-Talor报道, 卵巢癌来源

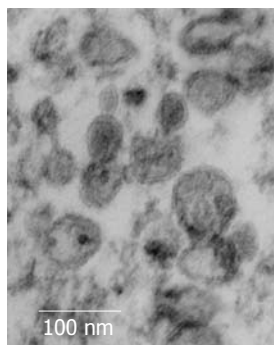


图1 胃癌SGC7901细胞来源的exosomes的电镜下形态.

■相关报道

目前多数学者认为肿瘤来源的exosomes诱导免疫耐受与其表面表达FasL和TRAIL有关, 其可能通过与T细胞表面的死亡受体结合而诱导细胞凋亡.

的exosomes抑制T细胞活化的信号分子CD3- ζ 和JAK 3的表达, 从而诱导T细胞凋亡^[9]. 另外一项研究结果显示exosomes能选择性破坏淋巴瘤对IL-2的反应^[10].

基于上述研究结果, 我们以胃癌SGC7901细胞为模型, 研究了肿瘤来源的exosomes对Jurkat T细胞活性的影响. 结果显示, 胃癌细胞来源的exosomes能以时间和剂量依赖性的方式诱导Jurkat T细胞凋亡, 且在凋亡过程中存在caspase-3和caspase-8的活化. 目前多数学者认为肿瘤来源的exosomes诱导免疫耐受与其表面表达FasL和TRAIL有关^[11,12], 其可能通过与T细胞表面的死亡受体结合而诱导细胞凋亡. 我们的研究发现exosomes在诱导Jurkat T细胞凋亡过程中激活了caspase-8, 提示exosomes通过死亡受体通路诱导细胞凋亡.

细胞的存活主要取决于增殖和凋亡信号的平衡. MAPK/ERK信号转导通路是细胞内重要的促增殖和抗凋亡通路, 通过影响下游细胞周期调节蛋白、凋亡相关蛋白等效应分子的活性, 在细胞的增殖、分化和凋亡中起着重要作用^[13,14]. 本研究发现胃癌细胞来源的exosomes在诱导Jurkat T细胞凋亡过程中伴随有p-ERK表达的下调, 提示exosomes可能过下调ERK的活性而发挥促凋亡作用. 我们之前的研究显示胃癌细胞来源的exosomes在诱导Jurkat T细胞凋亡过程上调了泛素连接酶Cbl蛋白的表达, 并通过泛素化PI3K启动蛋白酶体降解途径, 进而抑制Akt的活性, 最终导致细胞凋亡的发生^[3]. 而近来研究表明, Cbl蛋白也能调控MAPK/ERK通路的活性. Zha等报道转染Cbl显性失活突变体的CD4⁺ T细胞, 能增强抗CD3/CD28诱导的p-ERK的表达^[15]. 这些结果提示在exosomes诱导Jurkat T细胞凋亡过程中, ERK可能是Cbl蛋白作用的另一靶分子.

总之, 本研究结果显示胃癌细胞能通过释放exosomes呈递凋亡信号给抗肿瘤的T细胞, 而不需要细胞与细胞间的直接接触. 研究首次报

同行评价

本文有先进性和科学性,对揭示肿瘤免疫机制有一定帮助。

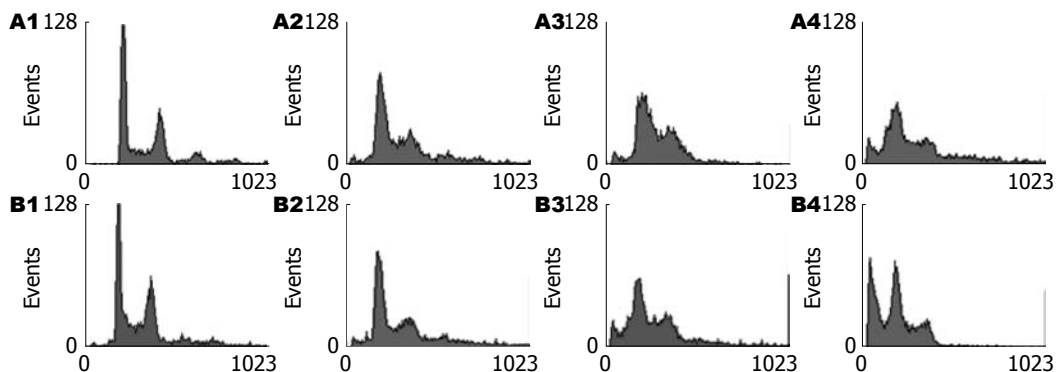


图 2 不同浓度SGC7901细胞来源的exosomes对Jurkat T细胞凋亡的影响. A: 24 h; B: 48 h; 1: 对照组; 2: 25 mg/L; 3: 100 mg/L; 4: 400 mg/L.

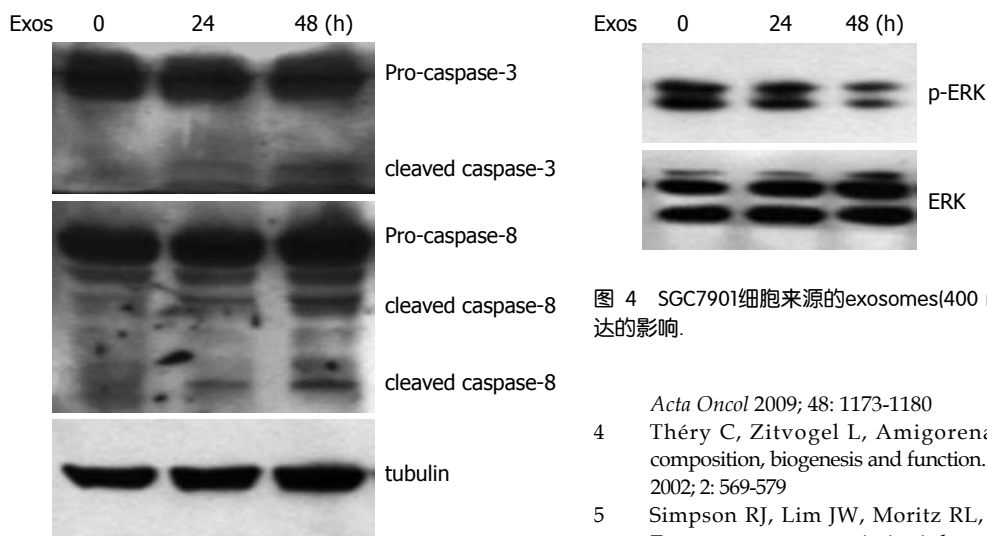


图 3 SGC7901细胞来源的exosomes对caspase-3和caspase-8活化的影响。

道了胃癌细胞来源的exosomes在诱导Jurkat T细胞凋亡过程中伴随有ERK活性的下调,提示MAPK/ERK通路的失活可能是exosomes诱导免疫耐受的一种机制. 进一步研究exosomes和免疫细胞相互作用的分子机制能为我们更好地理解肿瘤免疫抑制的机制提供新的思路。

参考文献

- Iero M, Valenti R, Huber V, Filipazzi P, Parmiani G, Fais S, Rivoltini L. Tumour-released exosomes and their implications in cancer immunity. *Cell Death Differ* 2008; 15: 80-88
- Ashiru O, Boutet P, Fernández-Messina L, Agüera-González S, Skepper JN, Valés-Gómez M, Reyburn HT. Natural killer cell cytotoxicity is suppressed by exposure to the human NKG2D ligand MICA*008 that is shed by tumor cells in exosomes. *Cancer Res* 2010; 70: 481-489
- Qu JL, Qu XJ, Qu JL, Qu XJ, Zhao MF, Teng YE, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH, Yang XH, Liu YP. The role of cbl family of ubiquitin ligases in gastric cancer exosome-induced apoptosis of Jurkat T cells.

图 4 SGC7901细胞来源的exosomes(400 mg/L)对p-ERK表达的影响。

- Acta Oncol 2009; 48: 1173-1180
- Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 569-579
- Simpson RJ, Lim JW, Moritz RL, Mathivanan S. Exosomes: proteomic insights and diagnostic potential. *Expert Rev Proteomics* 2009; 6: 267-283
- 罗治彬, 徐采朴, 王东, 王阁, 肖世全, 朱高友, 房殿春. 致敏树突细胞及其亚细胞成分对荷胃癌小鼠的免疫治疗作用研究. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 9-12
- Wolfers J, Lozier A, Raposo G, Regnault A, Théry C, Masurier C, Flament C, Pouzieux S, Faure F, Tursz T, Angevin E, Amigorena S, Zitvogel L. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming. *Nat Med* 2001; 7: 297-303
- Zeelenberg IS, Ostrowski M, Krumeich S, Bobrie A, Jancic C, Boissonnas A, Delcayre A, Le Pecq JB, Combadière B, Amigorena S, Théry C. Targeting tumor antigens to secreted membrane vesicles in vivo induces efficient antitumor immune responses. *Cancer Res* 2008; 68: 1228-1235
- Taylor DD, Gerçel-Taylor C. Tumour-derived exosomes and their role in cancer-associated T-cell signalling defects. *Br J Cancer* 2005; 92: 305-311
- Clayton A, Mitchell JP, Court J, Mason MD, Tabi Z. Human tumor-derived exosomes selectively impair lymphocyte responses to interleukin-2. *Cancer Res* 2007; 67: 7458-7466
- Huber V, Fais S, Iero M, Lugini L, Canese P, Squarcina P, Zaccacheddu A, Colone M, Arancia G, Gentile M, Seregini E, Valenti R, Ballabio G, Belli F, Leo E, Parmiani G, Rivoltini L. Human colorectal cancer cells induce T-cell death through release of proapoptotic microvesicles: role in immune escape. *Gastroenterology* 2005; 128: 1796-1804
- Abusamra AJ, Zhong Z, Zheng X, Li M, Ichim TE,

- Chin JL, Min WP. Tumor exosomes expressing Fas ligand mediate CD8+ T-cell apoptosis. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 35: 169-173
- 13 张丰, 李楠. ERK/ MAPK信号传导途径在乳腺肿瘤治疗中的意义. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2007; 14: 497-500
- 14 Maemura K, Shiraishi N, Sakagami K, Kawakami K, Inoue T, Murano M, Watanabe M, Otsuki Y. Proliferative effects of gamma-aminobutyric acid on the gastric cancer cell line are associated with extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 688-696
- 15 Zha Y, Gajewski TF. An adenoviral vector encoding dominant negative Cbl lowers the threshold for T cell activation in post-thymic T cells. *Cell Immunol* 2007; 247: 95-102

编辑 曹丽鸥 电编 吴鹏朕

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.