

糜酶对实验性大鼠肝纤维化的影响

张立华, 王昌源, 杜磊, 谭炳芹

■背景资料

肝纤维化的病理过程是以胶原为主的细胞外基质(ECM)过量增生与异常沉积。其发病机制复杂, 已证实肥大细胞与肝纤维化密切相关。而存在于肥大细胞中的糜酶也被证明参与了多种脏器如心脏、肾脏等的纤维化, 但其与肝纤维化的关系尚不明确, 如能证实, 则有助于完善肝纤维化发病机制, 寻找新的抗肝纤维化靶点, 发展新的抗肝纤维化药物。

张立华, 济南市传染病医院 山东省济南市 250021
王昌源, 济南市传染病医院 山东省济南市 250021
杜磊, 济南市传染病医院 山东省济南市 250021
谭炳芹, 潍坊市人民医院 山东省潍坊市 261000
张立华, 主治医师, 主要从事肝病如病毒性肝炎、肝硬化的研究。
作者贡献分布: 本研究由王昌源与张立华设计; 研究过程由张立华、杜磊与谭炳芹操作完成; 数据分析和论文写作由张立华完成。
通讯作者: 王昌源, 教授, 250021, 山东省济南市, 山东大学医学院 济南市传染病医院。wangcy5440@163.com
电话: 0531-87935971-8017
收稿日期: 2011-05-26 修回日期: 2011-08-05
接受日期: 2011-08-12 在线出版日期: 2011-08-18

Role of chymase in the pathogenesis of experimental liver fibrosis in rats

Li-Hua Zhang, Chang-Yuan Wang, Lei Du,
Bing-Qin Tan

Li-Hua Zhang, Jinan Infectious Disease Hospital, Jinan 250021, Shandong Province, China
Chang-Yuan Wang, Medical College of Shandong University, Jinan Infectious Disease Hospital, Jinan 250021, Shandong Province, China
Lei Du, Jinan Infectious Disease Hospital, Jinan 250021, Shandong Province, China
Bing-Qin Tan, People's Hospital of Weifang, Weifang 261000, Shandong Province, China
Correspondence to: Professor Chang-Yuan Wang, Medical College of Shandong University, Jinan Infectious Disease Hospital, Jinan 250021, Shandong Province, China. wangcy5440@163.com
Received: 2011-05-26 Revised: 2011-08-05
Accepted: 2011-08-12 Published online: 2011-08-18

Abstract

AIM: To investigate the role of chymase in the pathogenesis of dimethylnitrosamine (DMN)-induced liver fibrosis in rats.

METHODS: Thirty male Wistar rats were randomly divided into three groups. The model group was administered with 10% DMN. The interventional group was given soybean trypsin inhibitor (SBTI) after induction of liver fibrosis with DMN. The normal group was given normal sodium. Liver histological and ultramicroscopic changes were observed, and serum indices for liver fibrosis, serum transforming growth factor

$\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) and hepatic chymase-like activity were measured at the end of the experiment.

RESULTS: Compared to the model group, the interventional group had narrower fiber separation and showed no typical pseudo-lobule. Transmission electron microscopy demonstrated that hepatic cell damage in the interventional group was lessened significantly as compared to that in the model group, and only scattered collagen fiber was observed in the sinus hepaticus. Serum levels of HA, LN, PC III, C IV, TGF- $\beta 1$ and hepatic chymase-like activity in the interventional group were significantly lower than those in the model group (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Chymase participates in the development of liver fibrosis possibly by direct or indirect induction of TGF- $\beta 1$ and may be a promising therapy target for hepatic fibrosis.

Key words: Chymase; Chymase inhibitor; Liver fibrosis; TGF- $\beta 1$; Wistar rats

Zhang LH, Wang CY, Du L, Tan BQ. Role of chymase in the pathogenesis of experimental liver fibrosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(23): 2432-2436

摘要

目的: 探讨糜酶在肝纤维化形成中的作用, 为研发新型抗纤维化药物奠定基础。

方法: 30只♂Wistar大鼠随机均分为3组。模型组以DMN制作肝纤维化模型; 干预组除应用DMN外, 同时给予糜酶抑制剂; 正常组以生理盐水作对照。实验结束时进行组织学检查、电镜观察、血清肝纤维化指标、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)和糜酶样活性检测。

结果: 与模型组相比干预组肝内纤维间隔纤细, 无明显假小叶。电镜显示干预组肝细胞损伤明显减轻, 肝窦内胶原纤维较少。干预组血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、TGF- $\beta 1$ 和肝内糜酶样活性均明显低于模型组(均 $P < 0.05$)。

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

结论: 糜酶通过直接或间接诱导TGF- β 1的产生在肝纤维化形成中发挥重要作用, 糜酶将成为未来新型抗肝纤维化药物的作用靶点.

关键词: 糜酶; 糜酶抑制剂; 肝纤维化; 转化生长因子- β 1; Wistar大鼠

张立华, 王昌源, 杜磊, 谭炳芹. 糜酶对实验性大鼠肝纤维化的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19(23): 2432-2436

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2432.asp>

0 引言

临床诸多的抗肝纤维化药物疗效均不理想^[1], 进一步研究肝纤维化的形成机制, 寻找新的治疗靶点对药物研发具有重要意义. 一些研究提示肥大细胞参与多种组织纤维化的发生, 如慢性胰腺炎^[2,3]、肝纤维化^[4-7]和肝硬化^[8]、肾纤维化^[9-12]及肺纤维化^[13,14]等. 肥大细胞通过何种途径参与组织纤维化的形成引起不少学者的关注, 一些研究显示主要存在于肥大细胞中的糜酶与心肌、肺间质的纤维化密切相关^[15-17]. 但是, 糜酶与肝纤维化的关系目前仍不清楚. 本研究通过DMN大鼠模型, 探讨了糜酶在肝纤维化形成中的作用, 为研发新型抗纤维化药物奠定了基础.

1 材料和方法

1.1 材料 δ Wistar大鼠, 购自山东大学医学院实验动物中心. 大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)、血管紧张素 I (Ang I)、牛胰蛋白酶抑制剂(Aprotinine)均为美国Amresco公司产品, 赖诺普利(Lisinopril)为Merck公司产品, Ang I 放免分析测定盒购自北京北方生物技术研究所, LN、HA、PCIII及CIV酶联免疫分析测定盒均购自上海海研医学生物技术中心, TGF- β 1试剂盒购自浙江大学生物基因工程有限公司, DMN购自天津化学试剂研究所.

1.2 方法

1.2.1 实验动物处理: 采用DMN腹腔注射法制作肝纤维化大鼠模型^[18]. 8 wk龄雄性Wistar大鼠30只, 体质量150-200 g, 随机均分为3组: 干预组、模型组及正常组. 其中干预组及模型组大鼠每周连续3 d, 腹腔内注射1% DMN 10 mg/kg, 共4 wk. 干预组同时给予SBTI 10 mg/kg灌胃, 1次/d, 共4 wk, 模型组及正常组以等体积的生理盐水作对照. 4 wk末, 用3%戊巴比妥钠8 mL腹腔注射麻醉大鼠, 收取肝组织, 取心脏血, 15 000 g离

心3 min, 取上清-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存, 部分肝组织常规切片, 部分制作电镜标本, 其余-70 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用. 实验结束时, 干预组和模型组分别有1只和2只大鼠死亡.

1.2.2 组织与超微结构学观察: 肝组织切片以常规HE及Masson染色方法进行, 并按照2000年修订病毒性肝炎防治方案进行肝组织纤维化程度分期. 透射电镜标本按常规方法制作.

1.2.3 血清肝纤维化指标检测: HA、LN、PCIII及CIV浓度按酶联免疫吸附试剂盒说明进行.

1.2.4 血清肝脏转化生长因子- β 1(TGF- β 1)检测: 按酶联免疫吸附试剂盒说明进行.

1.2.5 肝内糜酶样活性测定: 由于目前还未发现糜酶特异的抑制剂, 组织糜酶活性难以测定. 本实验参考王醒等^[19]的方法进行间接糜酶样活性测定. 利用不能抑制糜酶活性的蛋白酶抑制剂抑制样品中其他能水解Ang I 的蛋白酶活, 剩余活性被认为是糜酶样活性, 主要包括糜酶活性, 还含有少量与糜酶特性类似的其他一些蛋白酶活性. 肝组织称重后剪碎放入预冷的20 mmol/L Tris-HCl、pH7.4缓冲液中, Polytron匀浆, 15 000 g, 离心30 min, 分别收集上清及沉淀物. 糜酶主要存在于上清中, 而血管紧张素转化酶(ACE)主要存在于沉淀中. 沉淀物以同样缓冲液再悬浮, 微匀浆使之均匀待测. 以Lowry法测定各待测物中蛋白浓度.

酶活性检测反应体系分为4组, 每组均设空白对照. 各组均以20 mmol/L Tris-HCl、pH7.4缓冲液调整反应体积至500 μL . 其中, 1组: 含酶底物Ang I 6 ng、待测物(上清或沉渣); 2组: 同一组另加Lisinopril至50 $\mu\text{mol/L}$; 3组: 同一组另加Aprotinine至20 $\mu\text{mol/L}$; 4组: 同一组并另加EDTA至20 mmol/L; 不含待测物的上述体系分别为各组的对照. 各组均最后加入待测物启动反应, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴15 min, 以2.5倍体积预冷乙醇终止反应, 10 000 g, 离心30 min, 取上清液冰冻干燥后加入400 μL 缓冲液(由试剂盒提供)溶解, 利用血浆肾素活性放射免疫分析测定盒测定各样品中Ang I 剩余量. 根据反应前后Ang I 的减少量计算酶活性. 不加任何抑制剂的反应体系值为Ang I 降解总活性. 被Lisinopril抑制的Ang I 降解活力为样品中ACE活力, 糜酶样活性等于总活性减去被Lisinopril、Aprotinine和EDTA抑制的活性. 每分钟降解1 ng Ang I 所需酶量定义为1酶活性单位(U).

■ 研发前沿

研究证实, 肝纤维化为一动态的过程, 是可逆的, 这大大增强了人们对于肝纤维化防治的信心. 目前肝纤维化的发病机制日臻完善, 相关研究已深入到分子生物学领域.

■相关报道

局部Ang II与组织纤维化和/或重构过程有关,肝星状细胞可表达Ang II受体,故血管紧张素II与肝纤维化的形成关系密切。血管紧张素II通过促进肝星状细胞发生,影响TGF- β 、基质金属蛋白酶及其组织抑制物的合成、活化,参与肝纤维化形成。

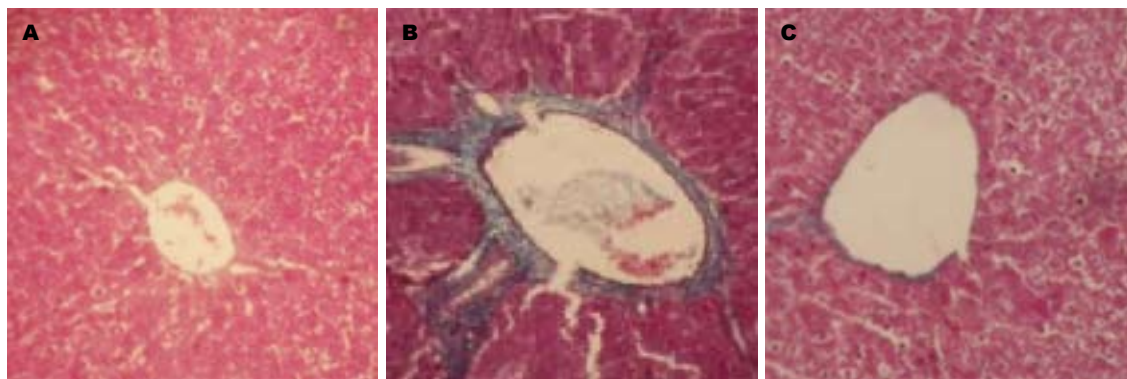


图1 肝组织Masson染色。A: 正常组; B: 模型组; C: 干预组。

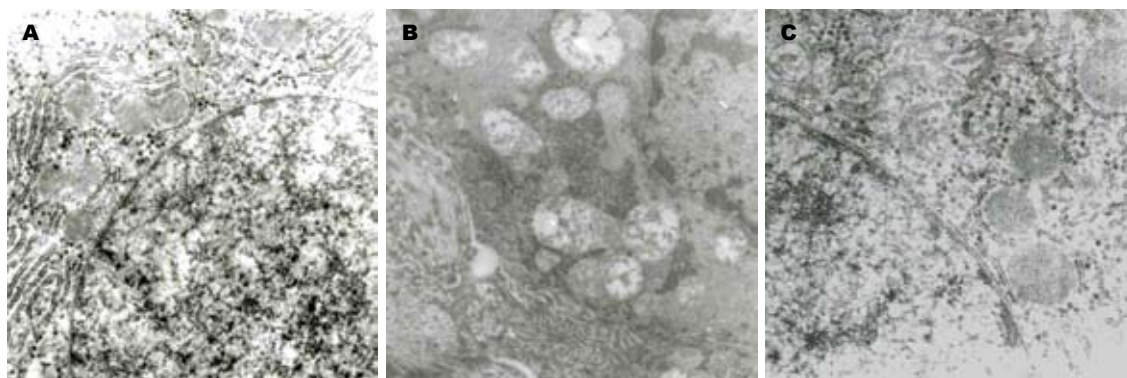


图2 大鼠肝细胞电镜照片。A: 正常组; B: 模型组; C: 干预组。

表1 HE、Masson染色肝组织纤维化程度分期

分组	n	纤维化分期					秩和
		0	I	II	III	IV	
正常组	10	10	—	—	—	—	55
模型组	8	—	—	1	2	5	179.5 ^a
干预组	9	—	1	5	3	—	143.5 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组。

2 结果

2.1 组织与超微结构学观察 HE染色显示模型组肝小叶结构破坏,纤维结缔组织明显增生并向小叶内延伸。Masson染色示肝内完全性纤维间隔,假小叶形成。干预组胶原纤维间隔纤细,着色减少,无明显假小叶形成(图1)。电镜显示模型组肝细胞变性明显,表现为内质网溶解,核糖体消失,线粒体肿胀,结构模糊,肝细胞核固缩、变形,核膜模糊不清,肝窦内胶原纤维大量增生。干预组肝细胞线粒体无明显肿胀,膜性结构可见,内质网存在,但不如正常组规律,肝窦内胶原纤维明显少于模型组(图2)。3组大鼠肝组织纤维化程度分期差异均具有显著性(均 $P < 0.05$,表1)。

2.2 肝纤维化指标及TGF- β 1含量测定 模型组、干预组和正常组大鼠血清HA、LN、PCIII、CIV及TGF- β 1检测结果(表2)。

2.3 肝组织内ACE及糜酶样活性测定 干预组、模型组和正常组大鼠肝内糜酶样活性和ACE活性(表3)。

3 讨论

人糜酶是一种相对分子质量为29 000 Da的糖蛋白,与已知的丝氨酸蛋白酶具有高度同源性。他在肥大细胞、内皮细胞以及间叶细胞分泌颗粒中合成并贮存,其中以肥大细胞为主。糜酶属强碱性酶,作用的最适pH值为8-9,作用底物主要为Ang I和神经紧张素,其活性可被糜酶抑素、大豆胰蛋白酶抑制剂和苯甲基磺酰氟等丝氨酸蛋白酶抑制剂所抑制。已经证实,糜酶与心肌、肺间质等的纤维化密切相关。但其与肝纤维化的关系目前尚不清楚。

尹明实等^[20]发现:慢性肝炎纤维化分期重(S3和S4)的患者,其肝组织中糜酶浓度明显高于纤维化轻(S1和S2)的患者;免疫组化染色显示糜酶标记的肥大细胞主要分布于纤维化旺盛的汇

表 2 各组大鼠血清肝纤维化指标及TGF-β1的含量测定

分组	n	HA(μg/L)	LN(μg/L)	PC III (μg/L)	C(μg/L)	TGF-β1(ng/L)
正常组	10	102.5 ± 14.1	97.2 ± 13.5	90.6 ± 16.3	38.4 ± 5.7	3.46 ± 0.25
模型组	8	198.6 ± 16.3 ^a	116.9 ± 13.4 ^a	201.6 ± 12.7 ^a	84.3 ± 6.9 ^a	11.99 ± 1.93 ^a
干预组	9	165.6 ± 14.8 ^{ac}	102.4 ± 11.4 ^c	172.8 ± 13.8 ^{ac}	69.6 ± 7.3 ^{ac}	5.60 ± 0.91 ^c

^aP<0.05 vs 正常组; ^cP<0.05 vs 模型组.

表 3 各组大鼠肝组织内ACE及糜酶样活性测定

分组	样本	相对活性(U/mg 蛋白)	
		ACE	Chymase-like
正常组	上清液	0.116 ± 0.009	0.213 ± 0.013
	沉渣	0.207 ± 0.033	0.116 ± 0.009
	合计	0.162 ± 0.052	0.165 ± 0.051
模型组	上清液	0.117 ± 0.010	0.371 ± 0.028 ^a
	沉渣	0.222 ± 0.023	0.204 ± 0.019 ^a
	合计	0.170 ± 0.057	0.288 ± 0.089 ^a
干预组	上清液	0.120 ± 0.010	0.229 ± 0.011 ^c
	沉渣	0.214 ± 0.016	0.204 ± 0.014 ^a
	合计	0.167 ± 0.050	0.216 ± 0.018 ^{ac}

^aP<0.05 vs 正常组; ^cP<0.05 vs 模型组.

管区与类洞壁, 其分布与纤维化部位相一致, 且肝组织中糜酶浓度高的患者, 其肝组织内糜酶标记的肥大细胞分布增多, 提示肝组织中糜酶浓度可能与慢性肝炎肝纤维化关系密切. 本实验应用糜酶抑制剂干预大鼠肝纤维化过程, 结果发现不论从组织与超微结构学还是血清学指标上, 干预组大鼠肝纤维化程度均较模型组明显减轻, 从而证明糜酶在肝纤维化的形成中具有非常重要的作用, 同时还提示抑制糜酶能够明显地减轻肝脏纤维化.

本研究同时检测了3组大鼠肝内糜酶样活性、ACE活性及血清TGF-β1水平, 结果显示干预组大鼠肝内糜酶样活性和血清TGF-β1水平较模型组明显降低($P<0.05$), 而ACE活性无改变. 多项研究证实TGF-β1在肝纤维化的形成中发挥重要作用^[21-23], 他是目前已知的最重要的促HSC活化因子之一^[24], 在HSC活化早期刺激ECM的合成与沉积, 主要包括I型胶原、III型胶原和IV型胶原^[25,26]. Lindsted等^[27]的研究证实糜酶可直接激活TGF-β1的前体. 同时, 糜酶作为目前已知的最强有力的局部组织Ang I 转化酶, 能将局部组织中的Ang I 底物转化为Ang II^[28], 而Ang II在心肌、肾组织中都可诱导TGF-β1的生成^[29,30]. 以上

再次证实糜酶参与了肝纤维化的形成, 直接或间接诱导TGF-β1的生成为其机制之一.

总之, 本研究通过组织与结构学观察、血清学指标和肝组织内糜酶样活性检测等证实, 糜酶确实参与了肝纤维化的发生, 直接或间接诱导TGF-β1的生成为其机制之一. 肝纤维化机制复杂, 目前尚未完全清楚, 临床抗纤维化治疗疗效也不满意, 本研究首次阐述了肝纤维化形成的糜酶途径, 丰富了肝纤维化理论, 也为临床抗纤维化治疗找到了新的靶点. 糜酶抑制剂有可能发展为一类新的抗肝纤维化药物.

4 参考文献

- 梁兵, 欧阳钦. 肝纤维化的治疗进展. 昆明医学院学报 2007; 2B: 126-132
- Esposito I, Friess H, Kappeler A, Shrikhande S, Kleeff J, Ramesh H, Zimmermann A, Büchler MW. Mast cell distribution and activation in chronic pancreatitis. *Hum Pathol* 2001; 32: 1174-1183
- 李波静, 王兴鹏, 吴凯. 肥大细胞在大鼠胰腺组织纤维化形成中的作用及其机制. 中华消化杂志 2006; 3: 171-175
- Terada T, Matsunaga Y. Increased mast cells in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2000; 33: 961-966
- Matsunaga Y, Terada T. Mast cell subpopulations in chronic inflammatory hepatobiliary diseases. *Liver* 2000; 20: 152-156
- 阿依甫汗, 温浩. 肥大细胞与肝纤维化. 消化外科 2004; 3: 374-377
- Jeong WI, Jeong DH, Do SH, Kim YK, Park HY, Kwon OD, Kim TH, Jeong KS. Mild hepatic fibrosis in cholesterol and sodium cholate diet-fed rats. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 235-242
- 张晓晨, 康健, 禄云山, 曹建平, 刘亚革. 肝硬化患者肝脾组织中肥大细胞的分布特点. 沈阳部队医药 2001; 14: 575-575
- Tóth T, Tóth-Jakatics R, Jimi S, Ihara M, Urata H, Takebayashi S. Mast cells in rapidly progressive glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1498-1505
- Tóth T, Tóth-Jakatics R, Jimi S, Takebayashi S. Increased density of interstitial mast cells in amyloid A renal amyloidosis. *Mod Pathol* 2000; 13: 1020-1028
- Yamada M, Ueda M, Naruko T, Tanabe S, Han YS, Ikura Y, Ogami M, Takai S, Miyazaki M. Mast cell chymase expression and mast cell phenotypes in human rejected kidneys. *Kidney Int* 2001; 59: 1374-1381

■创新盘点

已经证明, 糜酶与心肌、肾脏的纤维化密切相关, 但与肝纤维化的关系尚不明确. 本研究首次应用糜酶抑制剂干预肝纤维化的发生, 并通过病理学、肝纤维化指标、糜酶样活性及TGF-β1等多项指标, 证实了糜酶抑制剂对肝纤维化的抑制作用, 有力地证明了糜酶的促肝纤维化发生作用.

■同行评价

本研究首次阐述了肝纤维化形成的糜酶途径,丰富了肝纤维化理论,也为临床抗纤维化治疗找到了新的靶点。糜酶抑制剂有可能发展为一类新的抗肝纤维化药物。

- 12 Goto E, Honjo S, Yamashita H, Shomori K, Adachi H, Ito H. Mast cells in human allografted kidney: correlation with interstitial fibrosis. *Clin Transplant* 2002; 16 Suppl 8: 7-11
- 13 Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblasts. *J Clin Invest* 1997; 99: 1313-1321
- 14 Akers IA, Parsons M, Hill MR, Hollenberg MD, Sanjar S, Laurent GJ, McNulty RJ. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L193-L201
- 15 Takai S, Jin D, Sakaguchi M, Katayama S, Muramatsu M, Sakaguchi M, Matsumura E, Kim S, Miyazaki M. A novel chymase inhibitor, 4-[1-([bis-(4-methylphenyl)-methyl]-carbamoyl)3-(2-ethoxy-benzyl)-4-oxo-azetidine-2-yl]oxy]-benzoic acid (BCEAB), suppressed cardiac fibrosis in cardiomyopathic hamsters. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 17-23
- 16 王先梅, 赵连友, 郑强荪, 武利军, 陈永清, 牛晓琳, 黄志刚. 糜酶抑制剂对自发性高血压大鼠心肌纤维化的影响. *心脏杂志* 2006; 1: 31-34
- 17 郑金旭, 顾燕兰, 万兵. 糜酶抑制剂对肺纤维化的干预作用及其机制研究. *山东大学学报(医学版)* 2008; 12: 1132-1135
- 18 Tada S, Nakamuta M, Enjoji M, Sugimoto R, Iwamoto H, Kato M, Nakashima Y, Nawata H. Pirfenidone inhibits dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 522-527
- 19 王醒, 李鹏, 陈兰英. 放免法同时测定糜酶转基因小鼠心脏中血管紧张素转化酶及糜酶活性. *基础医学与临床* 2000; 20: 90-92
- 20 尹明实, 朴红心, 周振霞, 韩学吉, 太永日. 肝组织中糜酶浓度在慢性肝炎肝纤维化中的意义. *中国免疫学杂志* 2006; 22: 876-877
- 21 Lin WC, Kuo SC, Lin WL, Fang HL, Wang BC. Filtrate of fermented mycelia from *Antrodia camphorata* reduces liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2369-2374
- 22 孙丽娟, 曹慧玲, 王玉梅, 高小平, 胡宏, 李良军. 肝病患者血清TGF- β 检测的临床意义. *放射免疫学杂志* 2006; 19: 3
- 23 Fang HL, Lai JJ, Lin WL, Lin WC. A fermented substance from *Aspergillus phoenicis* reduces liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007; 71: 1154-1161
- 24 Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d793-d807
- 25 Kharbanda KK, Rogers DD, Wyatt TA, Sorrell MF, Tuma DJ. Transforming growth factor-beta induces contraction of activated hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2004; 41: 60-66
- 26 Chen YW, Li DG, Wu JX, Chen YW, Lu HM. Tetradrine inhibits activation of rat hepatic stellate cells stimulated by transforming growth factor-beta in vitro via up-regulation of Smad 7. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 299-305
- 27 Lindstedt KA, Wang Y, Shiota N, Saarinen J, Hyytiäinen M, Kokkonen JO, Keski-Oja J, Kovanen PT. Activation of paracrine TGF-beta1 signaling upon stimulation and degranulation of rat serosal mast cells: a novel function for chymase. *FASEB J* 2001; 15: 1377-1388
- 28 赵晓燕, 苏金林, 张兴凯. 糜酶与心血管疾病间关系的研究进展. *宁夏医学杂志* 2010; 32: 91-92
- 29 陈爱兰, 陈敏生. TGF- β 1、Ang II与心肌肥大关系的研究进展. *热带医学杂志* 2005; 5: 411-413
- 30 Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997; 52: 1497-1510

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12400余种。本版还加大了专家评审力度, 5500多位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目。《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页)。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)