

# 用 cDNA 芯片检测大鼠心肌缺血预适应后基因表达谱的改变

吕青兰, 袁 灿, 张华莉, 陈广文, 王尧玲, 邓恭华, 涂自智, 肖献忠

(中南大学湘雅医学院病理生理学教研室, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 病理生理学; 心肌缺血预适应后基因表达谱; 缺血预适应; 心肌; 大鼠; cDNA 芯片; 差异表达

[摘要] 为了检测缺血预适应后大鼠心肌基因表达谱的改变, 采用 cDNA 芯片方法对缺血预适应后大鼠心肌基因谱的改变进行检测。结果发现, 缺血预适应大鼠心肌中差异表达基因共 75 项, 其中表达上调基因 48 项, 表达下调基因 27 项。采用逆转录—聚合酶链反应进一步验证了 cDNA 芯片结果的可靠性, 并初步分析了基因表达谱改变在缺血预适应诱导的心肌内源性保护作用中有一定意义。以上研究有助于从基因水平阐明缺血预适应诱导的心肌保护的分子机制, 为临床防治缺血/再灌注损伤及缺血性心脏疾病提供新的思路。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## The Changes of Gene Expression Profiles after Myocardial Ischemic Preconditioning in Rats

LU Qing-Lan, YUAN Can, ZHANG Hua-Li, CHEN Guang-Wen, WANG Yao-Ling, DENG Gong-Hua, TU Zi-Zhi, and XIAO Xian-Zhong

(Department of Pathophysiology, Xiangya Medical College, Central South University, Changsha 410078, China)

[KEY WORDS] Gene Expression Profiles; Ischemic Preconditioning; Myocardium; Rat; cDNA Chip

[ABSTRACT] **Aim** To test the changes of gene expression profiles after myocardial ischemic preconditioning in rats.

**Methods** The changes of gene expression profiles of 4 096 genes in rat hearts were observed using cDNA chip and the significance of the changes in gene expression was analyzed. **Results** The expression of 48 genes was up-regulated and 27 genes was down-regulated after ischemic preconditioning.

The changes in gene expression were further confirmed by RT-PCR. The significance of the changes of gene expression profiles in the myocardial protection induced by ischemic preconditioning was analyzed. **Conclusions** Ischemic preconditioning resulted in the changes of myocardial gene expression profiles. The results were helpful to elucidate the molecular mechanism of myocardial protection induced by ischemic preconditioning and provided new clues for prevention and treatment of myocardial ischemia reperfusion injury and ischemic heart diseases.

1986 年, Murry 等<sup>[1]</sup>发现缺血预适应(ischemic preconditioning, IP)可增强心肌对其后长时间缺血损伤的耐受性, 有不少研究表明, 这种保护机制主要涉及了心肌功能、代谢及基因表达水平的改变<sup>[2,3]</sup>。为了系统全面地了解缺血预适应时大鼠心肌基因表达改变情况, 我们采用 cDNA 芯片技术检测缺血预适应时心肌基因表达谱的改变, 试图从基因水平阐明缺血预适应诱导的心肌内源性保护分子机制, 为临床防治缺血/再灌注损伤及缺血性心脏疾病提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

Wistar 大鼠由本校动物中心提供; Trizol 试剂和 mRNA 提取试剂盒购自美国 GIBCO 公司; 逆转录—聚合酶链反应引物由上海博亚生物公司合成; TaqDNA 聚合酶购自华美生物工程公司; cDNA 芯片由上海博星公司提供。

### 1.2 缺血预适应模型的复制

Wistar 大鼠 8 只, 雄性, 体重  $250 \pm 50$  g, 实验分缺血预适应组及假手术对照组(每组样本数为 4 只), 其中缺血预适应组用 2.5% 戊巴比妥钠溶液经腹腔注射麻醉后, 经口腔气管插管, 在小动物人工呼吸机维持通气情况下行胸廓切开术, 先通过结扎左冠状动脉前降支 3 min, 松开结扎线 10 min, 再结扎 10 min 的缺血预适应处理后, 再松开 1 h, 根据左心室壁颜色变化及心电图的改变情况来判断结扎及松开是否成功。假手术对照组除不结扎左冠状动脉前

[收稿日期] 2002-10-18 [修回日期] 2003-04-14

[基金项目] 国家自然科学基金(30170373; 30270533)及国家 973 重点项目(G2000056908)资助

[作者简介] 吕青兰, 女, 1974 年出生, 湖南省武冈市人, 在读硕士研究生, 研究方向为缺血预适应诱导的心肌内源性保护机制, 联系电话: 13975806177, E-mail: qinger205@sina.com.cn。肖献忠, 男, 1956 年出生, 湖南省怀化市人, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管内源性保护作用的分子机制及败血症休克的研究。

降支外,其余同缺血预适应组。实验结束后取大鼠左心室游离壁心肌组织迅速置液氮中冷却并于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冻存。

### 1.3 总 RNA 提取

用 Trizol 抽提大鼠心肌组织总 RNA(按照 GIBCO 公司的说明书进行),用 DNase I 消化,再用 Trizol 抽提总 RNA 一次,用紫外分光光度计测定 RNA 的浓度及纯度,并进行热稳定试验,于 $-20^{\circ}\text{C}$ 及 $70^{\circ}\text{C}$ 保温 1 h 后电泳检测 28S 和 18S 条带的变化。

### 1.4 cDNA 探针的标记与纯化

根据 Biostar 公司芯片杂交试剂盒的操作说明进行,用双色荧光 Cy5 和 Cy3 分别标记缺血预适应组及假手术对照组 cDNA,用 S-200 纯化柱纯化 cDNA。

### 1.5 芯片杂交及洗涤

通用引物进行聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增,用 Cartesian 公司 Cartesian 点样仪及 Telechem 公司硅烷化玻片进行点样,经水合干燥 UV 交联,再分别用 0.2% 硼酸氢钠溶液处理 10 min,晾干备用。将杂交探针在 $95^{\circ}\text{C}$ 水溶变性 2 min,混合后加在基因芯片上,置于 $42^{\circ}\text{C}$ 杂交 16~18 h,依次以 $2\times\text{SSC}+0.2\%\text{SDS}$ 、 $0.1\%\text{SSC}+0.2\%\text{SDS}$ 和 $0.1\%\times\text{SSC}$ 洗涤 10 min,室温晾干。

### 1.6 差异表达基因的检测与分析

用 General Scanning 公司 ScanArray 3000 扫描芯片。对双色荧光 Cy3 和 Cy5 信号强度进行分析,计算 Cy5/Cy3 的值,以 Cy5/Cy3 值大于 2 或小于 0.5 作为判断该基因表达上调或下调的依据。阳性结果判断:  $\text{Cy5/Cy3} > 2$  表明该基因在缺血预适应组中较假手术组中表达上调,或表明该基因在假手术组中无表达而仅在缺血预适应组中表达;  $\text{Cy5/Cy3} < 0.5$  表明该基因在缺血预适应组中表达下调。

### 1.7 逆转录—聚合酶链反应检测

随机选取 5 个差异表达基因,分别设计引物以假手术对照组及缺血预适应组的大鼠心肌组织 cDNA 为模板进行逆转录—聚合酶链反应反应,以看家基因三磷酸甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 作内对照,经 1.5% agarose 凝胶电泳,0.5 g/L 溴乙锭染色,染色后于紫外透射仪下摄像。

## 2 结果

### 2.1 缺血预适应过程中大鼠心电图的改变及心肌组织总 RNA 电泳情况

心肌缺血时心电图 ST 段明显抬高,再灌注时偶见心律失常改变,但抬高的 ST 段可得到恢复。根据 ST 段上抬及恢复,可知左冠状动脉前降支的 2 次结扎及松开是完全成功的。

总 RNA 吸光度值  $A_{260}/A_{280} \approx 2$ ; 热稳定试验  $70^{\circ}\text{C}$  1 h 及 $-20^{\circ}\text{C}$  1 h 的电泳条带比较显示 28S 条带无明显降解,表明所用总 RNA 质量可靠。

### 2.2 芯片杂交结果

按照阳性判断标准,在缺血预适应大鼠心肌中筛选出差异表达基因共 75 项,包括上调基因 48 项(其中已命名基因 15 项),下调基因 27 项(其中已命名基因 8 项)。图 1(Figure 1)为假手术对照组/缺血预适应组双色荧光标记叠加图,其中:红色点表示该基因在缺血预适应组中表达上调;绿色点表示该基因在缺血预适应组中表达下调;黄色点则表示该基因在假手术对照组及缺血预适应组中表达无明显差异。图 2(Figure 2)为假手术对照组/缺血预适应组杂交信号强度散点图,其中: X、Y 轴(横、纵坐标)分别表示双色荧光 Cy3、Cy5 的荧光强度值,图中每一个数据点代表芯片上一个基因点的杂交信号,红色点代表 Y 值与 X 值的比值在 0.5 至 2.0 之间,根据基因上调及下调的标准判断该点属于非差异表达,黄色点代表 Y 值与 X 值的比值在 0.5 到 2.0 范围之外,该点则属于差异表达,如黄色点偏离  $\text{Cy5/Cy3} = 1$  的对称轴愈远,则表明该基因在缺血适应组与假手术对照组中的差异表达愈显著。

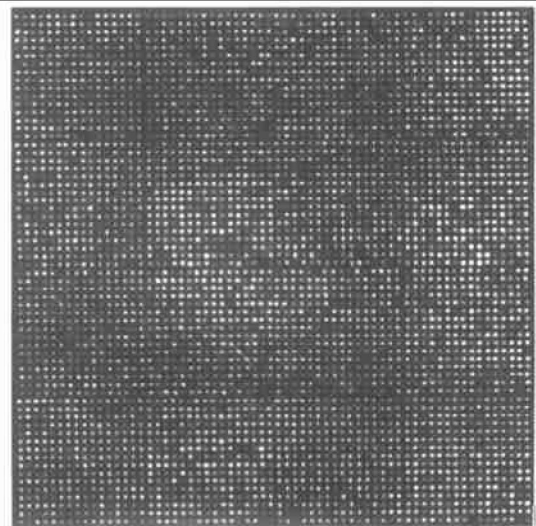


图 1. 假手术对照组和缺血预适应组双色荧光标记叠加图

其中:红色点表示该基因在缺血预适应组中表达上调;绿色点表示该基因在缺血预适应组中表达下调;黄色点则表示该基因在假手术对照组及缺血预适应组中表达无明显差异。

Figure 1. The overlay of double fluorescence marked in sham group and IP group

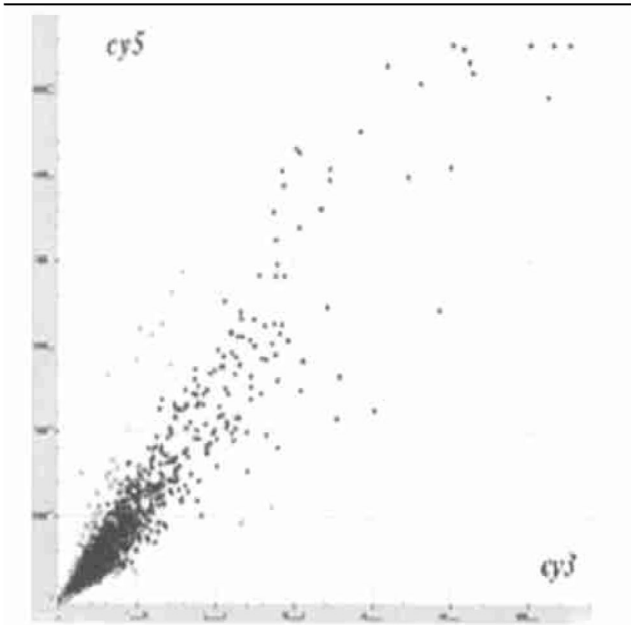


图 2. 假手术对照组和缺血预适应组杂交信号强度散点图

其中: X、Y 轴(横、纵坐标)分别表示双色荧光 Cy3、Cy5 的荧光强主值, 图中每一个数据点代表芯片上一个基因点的杂交信号。其中: 红色点代表 Y 值与 X 值的比值在 0.5 至 2.0 之间, 根据基因上调及下调的标准判断该点属于非差异表达。黄色点代表 Y 值与 X 值的比值在 0.5 到 2.0 范围之外, 该点则属于差异表达, 如黄色点偏离 Cy5/Cy3= 1 的对称轴愈远, 则表明该基因在缺血适应组与假手术对照组中的差异表达愈显著。

Figure 2. The scattering points scanned according to the hybridized signals

2.3 差异表达基因分析

采用 cDNA 芯片检测到 75 项差异表达基因。除了表 1(Table 1)中已命名基因外, 在缺血预适应组中还发现差异表达的 32 项未知基因的表达序列标签(expressed sequence tags, EST), 其中有 17 项 EST 尚未在基因数据库中登录。

2.4 逆转录—聚合酶链反应检测结果

从上述缺血预适应差异表达基因中, 随机选取

5 个基因(3 个上调基因及 2 个下调基因) 分别设计引物, 以 GAPDH 基因为内对照进行逆转录—聚合酶链反应检测, 所获结果(表 2, Table 2) 与 cDNA 芯片所示结果(图 3, Figure 3) 完全吻合, 表明 cDNA 芯片所示的基因差异表达结果是可靠的。

表 1. 缺血预适应心肌中表达上调/下调的已命名基因

Table 1. Named genes expression was up regulated or down regulated in ischemic preconditioning group

基因名称	基因库登录号	表达水平
增殖细胞核抗原 (PCNA)	NM-022381	上调
结缔组织生长因子 (Ctgf)	NM-022266	上调
尿苷二磷酸葡萄糖脱氢酶(Ugdh)	NM-031325	上调
琥珀酰基脱氢酶(Fut2)	NM-031615	上调
金属蛋白酶组织抑制因子 1 (Timp1)	NM-053819	上调
S100 钙结合蛋白 A9 (CalB)	NM-053587	上调
β-球蛋白	NM-022934	上调
血红蛋白 α1(Hba1)	NM013096	上调
突触后密度蛋白(Citron)	NM031790	上调
酪氨酸磷酸化受体蛋白	NM019140	上调
轴突抑制蛋白(Rtn4)	NM03183	上调
CIIDBP	LO8814	上调
睾丸特异性蛋白 1(Tpx1)	NM031240	上调
A 激酶(PRKA) 锚定蛋白 12	NM057103	上调
热休克蛋白 40	NM020089	上调
腺苷酸激酶 1(Ak1)	NM-024349	下调
长链脂酰基辅酶 A 脱氢酶(Acad)	NM-012891	下调
胰岛素样生长因子结合蛋白 5	AF139830	下调
2-酮戊二酸载体 (LOC64201)	NM-022398	下调
硫辛酰胺脱氢酶	NM-017000	下调
肌动结合蛋白 ②(Pfn2)	NM-030873	下调
整合素 β1 (Itgb1)	NM017022	下调
硫氰酸酶	X56228	下调

表 2. 逆转录—聚合酶链反应引物设计

Table 2. The RT-PCR primer

基因名称	基因库登录号	引物序列
三磷酸甘油醛脱氢酶	NM-32599	AAGCCCATCATCTTCCA/CCTGCTTCACCAATTCCTG
腺苷酸激酶 1	NM-024349	ATGGAGAAGGGAGAGCTGGT/CCAGCCTCTCTTGATGGTC
金属蛋白酶 1 组织抑制因子	NM-053819	CTCAAAGGATTGACGCTGT/ATGGCTGAACAGGGAAACAC
轴突抑制蛋白	NM-031831	GCAGATTCAITGCGCTTGCT/ATAAGCTGGCACCAACACC
S100 钙结合蛋白 A9	NM-053587	CATCCTGACACCCTGAACAA/GACTTGGTTGGGCAGATGTT
2-酮戊二酸载体	NM-022398	AGCTGTTGTCGTCAATGCTG/CCTCATAGCGGACGACITTC

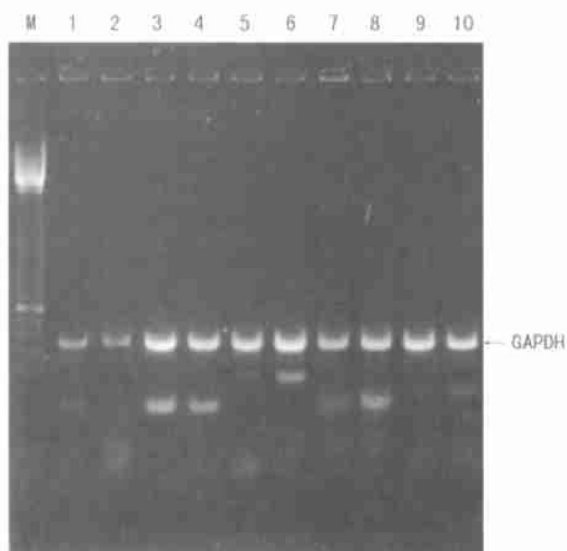


图 3. 逆转录—聚合酶链反应进一步验证 cDNA 芯片结果

M: 100 bp ladder; 1, 3, 5, 7, 9: 假手术对照组; 2, 4, 6, 8, 10: 缺血预适应组。1, 2: 腺苷酸激酶 1; 3, 4: 2-酮戊二酸载体; 5, 6: 轴突抑制蛋白; 7, 8: 金属蛋白酶 1 组织抑制剂; 9, 10: S100 钙结合蛋白 A9。

Figure 3. RT-PCR further confirmed the results of cDNA chip

### 3 讨论

心肌缺血/再灌注损伤在临床上十分常见, 短时间缺血(缺血时间少于 20 min)可引起心肌收缩功能的可逆性下调, 即心肌晕厥(myocardial stunning)<sup>[4]</sup>, 而长时间缺血后再灌注则可引起心肌发生不可逆性损伤, 如心肌凋亡与坏死等。当遭受亚致死性心肌缺血/再灌注时, 心肌组织也将表现出具有防御保护意义的适应代偿反应, 即缺血预适应。而其中基因表达水平的改变则是这种适应代偿反应的重要分子基础。揭示这种基因表达的改变有助于阐明心肌内源性保护的分子机理, 为防治心肌缺血/再灌注损伤提供新的思路。然而以往的研究常局限于对单个基因或少数几个功能相关基因的分析, 很难从整体上把握心肌组织对缺血及缺血后再灌注损伤的防御适应反应(即心肌内源性保护)的分子机理。

人类基因组计划的快速进展, 产生了海量的基因组序列资源。基因芯片技术充分利用这些资源给基因功能研究带来了全新的契机。我们利用 cDNA 表达谱芯片技术对缺血预适应组及假手术对照组心肌的基因表达情况进行了检测, 结果筛选出缺血预适应差异表达基因共 75 项, 其中 48 项表达上调, 27 项表达下调。

在缺血预适应组中表达下调的已命名基因主要有: 腺苷酸激酶(adenylate kinase 1, Ak1)、2-酮戊二酸载体(2-oxoglutarate carrier, LOC64201)、硫辛酰胺脱氢

酶(diaphorase, Dia4)、长链酯酰基辅酶 A 脱氢酶(long Acyl-CoA dehydrogenase, LAcad)和胰岛素样生长因子结合蛋白 5(insulin-like growth factor binding protein 5, IGFBP-5)等等。腺苷酸激酶(adenylate kinase, Ak)是生物体内普遍存在的一种单体酶。Ak 有 5 种同工酶, 其中 Ak1 存在于细胞质的胞浆中。所有的 Ak 都能催化如下反应:  $MgNTP^{2-} + AMP^{2-} \rightleftharpoons MgNDP^{-} + ADP^{3-}$  (N= A, G), 以维持生物体内能量负荷的稳定。Ak 作为一种蛋白激酶, 可在生物体处于低能量水平时催化 AMP 生成 ADP, 生成的 ADP 通过氧化磷酸化形成生物体内能量的直接供应者 ATP, 以保证生命活动的正常运行。但文献[5]报道, Ak 也可能执行或参与细胞凋亡过程的信号传递而诱导细胞凋亡。Dia4 是氧化磷酸化呼吸链重要的递电子体。本研究所发现的 Ak1 和 Dia4 等一些能量相关基因在缺血预适应时表达水平明显下调, 这表明心肌经短暂缺血/再灌注后能量代谢受抑, 这可能是短暂心肌缺血/再灌注导致心肌晕厥发生的重要原因之一。Lacad 可催化脂肪酸  $\beta$ -氧化的第一步及某些氨基酸的代谢<sup>[6]</sup>, 我们发现 Lacad 在缺血预适应组中表达水平明显下调, 而另一些与葡萄糖酵解有关的酶, 如: 尿苷二磷酸—葡萄糖脱氢酶(UDP-glucose dehydrogenase, Ugdh)及琥珀酰基转移酶(fucosyltransferase, Fut2)等在缺血预适应组中表达水平明显上调, 这表明, 在经历短暂缺血后心肌组织可从代谢方式上进行代偿, 即心肌从以脂肪酸  $\beta$ -氧化为主的供能方式转变为以葡萄糖无氧酵解为主的供能方式。IGFBP-5 是一种凋亡相关基因, 它可与 IGF-1 紧密结合在一起, 通过阻止 IGF-1 与其受体的结合而导致上皮细胞的凋亡<sup>[7]</sup>, 本研究发现, 在缺血预适应组中 IGFBP-5 表达明显下调, 表明 IGFBP-5 在抑制缺血/再灌注所致的心肌组织凋亡中可能发挥作用。

在缺血预适应组中表达水平明显上调的已命名基因主要有: 增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、C/EBP、S100 钙结合蛋白 A9(S100 Calcium-binding protein A9, S100A9)及金属蛋白酶 1 组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloprotease 1, TIMP1)等等。PCNA 是一种可决定细胞生存的关键分子, 该基因可由 P53 诱导。PCNA 蛋白则可与 P53 调控的蛋白 Gadd45、MyD118、CR6 及 P21 相互作用从而在组织切除后修复、错配修补、细胞周期调控及 DNA 复制与修复中发挥重要作用。而且文献[8]报道, 若 PCNA 无功能或在细胞中低水平表达则会导致细胞凋亡的发生。本研究发现在缺血预适应组

中 PCNA 表达明显上调,提示 PCNA 可能在心肌细胞的损伤修复和防止心肌细胞凋亡发生中具有重要意义。S100A9 可形成同源二聚体或与 S100A8 结合形成异源二聚体而发挥抗氧化作用。近来文献[9]报道,S100A9 可促进上皮角化细胞的增殖。金属蛋白酶 1(metalloproteinase 1)是降解胶原的关键酶,本研究发发现缺血预适应组心肌中金属蛋白酶 1 组织抑制物表达增加,这一方面可促进缺血心肌的修复及重塑,同时由于 TIMP1 抑制金属蛋白酶活性后可导致胶原合成增多。如大量胶原沉积在心肌间质,可使心肌僵硬增大,顺应性下降,影响心肌收缩<sup>[10]</sup>。

另外,我们还发现心肌缺血预适应可诱导一些立即早期基因的表达,这些基因大多属原癌基因家族编码多种转录因子,缺血/再灌注时心肌可通过这些转录因子对多种下游基因的表达进行调控而实现对心肌细胞中多种代谢、功能及修复活动的调节。如: Ctgf 是一种早期生长反应基因,它是一种富含半胱氨酸的与肝磷脂结合的多肽,可促进细胞增殖、胶原合成及增殖细胞趋化性,它在缺血预适应组中表达明显上调,可能与受损伤心肌组织的修复及结构重塑有密切关系<sup>[11,12]</sup>。CIBBP 则是一种与增殖、分化有关的转录因子,它可通过上调其下游基因神经生长因子的转录水平而促进损伤组织的修复<sup>[13]</sup>。

我们研究中还发现,一些编码保护性蛋白质的基因在缺血预适应组的表达明显上调,如:热休克蛋白 Hsj2 可修复、降解受损的变性蛋白质,维持正常蛋白质的折叠与移位,从而增强心肌抗损伤及修复能力<sup>[14]</sup>。

上述研究结果表明,缺血预适应可导致心肌组织中多个基因的表达水平发生改变,这些改变可增强心肌对缺血缺氧的耐受性,增强抗氧化能力,并帮助心肌修复损伤,减轻或防止心肌凋亡的发生,是缺血预适应诱导的心肌内源性保护的分子基础。对所

获差异表达的 32 条未知基因的表达序列标签,我室目前正试图获取其 cDNA 全长,并对其功能进行进一步的分析。对这些差异表达基因的深入研究有助于进一步阐明缺血预适应诱导的心肌内源性保护的分子机制,为临床防治缺血/再灌注损伤及缺血性心脏疾病提供新的思路。

#### [参考文献]

- [1] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. New insights into potential mechanisms of ischemic preconditioning. *Circulation*, 1991, **84** (1): 442-445
- [2] Deindl E, Schaper W. Gene expression after short periods of coronary occlusion. *Mol Cell Biochem*, 1998, **186**: 43-51
- [3] 周伏文,李元建. 缺血预适应的血管内皮保护作用与机制. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (4): 366-369
- [4] Gross GJ, Kersten JR, Wartier DC. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction. *Ann Thorac Surg*, 1999, **68** (5): 1 898-904
- [5] Kohler C, Gahn A, Nona T. Release of adenylate kinase from the mitochondrial intermembrane space during apoptosis. *FEBS Lett*, 1999, **447** (1): 10-12
- [6] Nathalie Rosenblatt-velin, Christophe, Montessuit C, Papageorgiou I, Terrand J, Lerich R. Postinfarction heart failure in rats is associated with upregulation of GLUT-1 and downregulation of genes of fatty acid metabolism. *Cardiovasc Res*, 2001, **52** (3): 407-416
- [7] Tonner E, Allan G, Shlreta L, Webster J, Whitelaw CB, Flint DJ. Insulin-like growth factor binding protein 5 (IGFBP-5) potentially regulates programmed cell death and plasminogen activation in the mammary gland. *Adv Exp Med Biol*, 2000, **480**: 45-53
- [8] Paunesku T, Mittal S, Protic M. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): ringmaster of the genome. *J Radiat Biol*, 2001, **77** (10): 1007-021
- [9] Irmgard ST, Johannes R, Johannes R, JorrrPeter H, Michaela B, Thomas V. The Ca<sup>2+</sup>-binding proteins S100A8 and S100A9 are encoded by novel injury-regulated genes. *J Biol Chem*, 2001, **276** (38): 35 818-825
- [10] Clare MD, Jean R, Mc Ewan, Adrinah MH. Matrix metalloproteinase and cardiovascular disease. *Circ Res*, 1995, **77**: 863-868
- [11] Chen Y, Segarini P, Raoufi F, Bradham D, Leask A. Connective tissue growth factor is secreted through the Golgi and is degraded in the endosome. *Exp Cell Res*, 2001, **271** (1): 109-117
- [12] Yamashiro T, Fukunaga T, Kobashi N, Kamioka H, Nakanishi T, Takigawa M. Mechanical stimulation induces CTGF expression in rat osteocytes. *J Dent Res*, 2001, **80** (2): 461-465
- [13] James M, Angelastro, Lars Klimaschewski. Identification of diverse nerve growth factor-regulated genes by serial analysis of gene expression (SAGE) profiling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (19): 10 424-429
- [14] Dinh HK, Zhao B, Schuschereba ST. Gene expression profiling of the response to thermal injury in human cells. *Physiol Genomics*, 2001, **7** (1): 3-13

(此文编辑 朱雯霞)

• 资料 •

## 2001 年《中国科学技术论文统计源期刊》生物医学类(6)

医学影像学杂志  
医学与哲学  
医用生物力学  
遗传  
遗传学报  
应用与环境生物学报

营养学报  
云南中医学院学报  
浙江大学学报医学版  
浙江中医学院学报  
针刺研究  
诊断病理学杂志

中草药  
中风与神经疾病杂志  
中国癌症杂志  
中国病毒学  
中国病理生理杂志  
中国超声医学杂志