

[文章编号] 1007-3949(2005)13-01-0029-05

• 实验研究 •

转染血红素加氧酶 1 基因对高糖和高脂诱导内皮细胞损伤的影响

邢邯英¹, 凌亦凌¹, 赵晓云², 安 威³

(1. 河北医科大学病理生理学教研室; 2. 河北省人民医院老年病重点实验室, 河北省石家庄市 050017;

3. 首都医科大学细胞生物系, 北京市 100054)

[关键词] 病理学与病理生理学; 转染血红素加氧酶 1 抗内皮细胞损伤; 基因转染; 血红素加氧酶 1; 内皮细胞; 游离脂肪酸

[摘要] 目的 探讨血红素加氧酶 1 对高浓度软脂酸和葡萄糖诱导的内皮细胞损伤的影响。方法 利用逆转录病毒介导的基因转染技术将血红素加氧酶 1 基因转染入人脐静脉内皮细胞(ECV304 细胞)。应用逆转录-聚合酶链反应检测转染细胞血红素加氧酶 1 mRNA 表达水平。将未转染和转染血红素加氧酶 1 基因的内皮细胞分别培养于含不同浓度的葡萄糖和/或软脂酸的培养基中, 培养 48 h 后, 检测细胞存活率、乳酸脱氢酶释放率和细胞脂质过氧化产物丙二醛的含量。结果 血红素加氧酶 1 基因在转染内皮细胞的表达显著升高; 未转染细胞在 20 mmol/L 葡萄糖和不同浓度软脂酸共同培养后存活率明显下降, 乳酸脱氢酶释放率和丙二醛含量增高; 而转染细胞存活率较相同处理因素的未转染细胞提高, 乳酸脱氢酶释放率和丙二醛含量下降; 应用血红素加氧酶 1 抑制剂锌原卟啉后, 上述保护作用消失。结论 血红素加氧酶 1 基因的表达上调可减轻高糖和高脂对内皮细胞的损伤, 其机制与抑制细胞内氧化应激反应有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of Heme Oxygenase-1 Gene Transfer on Endothelial Cells Injury Induced by High D-glucose and Free Fatty Acid

XING Han-Ying¹, LING Yi-Ling¹, ZHAO Xiao-Yun², and AN Wei³

(1. Department of Pathophysiology, Hebei Medical University; 2. Hebei Provincial Geriatric Key Laboratory, Shijiazhuang 050017;

3. Capital University of Medical Science, Beijing 100054, China)

[KEY WORDS] Heme Oxygenase-1 Gene; Endothelial Cells; Free Fatty Acid; Gene Transfer; Palmitic Acid

[ABSTRACT] Aim To investigate the effect of overexpression of heme oxygenase-1 (HO-1) gene on endothelial cells injury induced by high D-glucose and free fatty acid. Methods With gene recombination and transfer techniques, human HO-1 gene was transfected into human umbilical vein endothelial cells (ECV304). Expression of HO-1 gene was analyzed in ECV304 and transfected into endothelial cells by using semi-quantitative reverse transcription polymerase chain reaction. Transfected cells and ECV304 were cultured in media containing D-glucose (5.5 mmol/L, 20 mmol/L) and/or palmitic acid (125 μmol/L, 250 μmol/L, 375 μmol/L). After 48 h, cell viability in each group was determined by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay, the release rate of lactate dehydrogenase was measured by colorimetric assay. Lipid peroxidation in cells was tested as malondialdehyde content.

Results The expression level of HO-1 mRNA was increased significantly in transfected cells. Treatment of ECV304 cells with 20 mmol/L D-glucose and different concentration palmitic acid caused a great decrease in cell viability, and an increase in malondialdehyde contents and lactate dehydrogenase release rate. Transfected cells showed higher viability, lower malondialdehyde contents and lactate dehydrogenase release rate compared to those untransfected cells with the same treatment. The protection effect of HO-1 was abolished when HO-1 inhibitor zinc protoporphyrin was used in transfected cells. Conclusions These findings suggest that the upregulation of heme oxygenase-1 gene expression was able to enhance endothelial cell resistance against injury induced by high D-glucose and free fatty acid, which may be related to its activity as antioxidant.

[收稿日期] 2004-08-14

[修回日期] 2005-01-04

[作者简介] 邢邯英, 博士研究生, 研究方向为血管病理生理学, 联系电话为 0311-5989359, E-mail 为 xinghanying@tom.com。凌亦凌, 教授, 博士研究生导师, 从事肺脏病理生理学基础研究, 电话为 0311-6265645, E-mail 为 lingyiling@163.net。赵晓云, 博士, 副主任医师, 从事老年病和心血管病发病机制和防治的研究, 电话为 0311-5988415, E-mail 为 xiaoyunzh@hotmail.com。

糖尿病血管病变是糖尿病患者致死或致残的重要原因, 内皮细胞功能受损在其中扮演着至关重要的角色。近年来大量研究证实, 氧化应激增强是糖尿病血管并发症重要的发病机制。同时 2 型糖尿病病人常伴有血浆中游离脂肪酸水平明显升高, 游

离脂肪酸特别是软脂酸(palmitic acid, PA)也可诱导活性氧的产生。高血糖及高游离脂肪酸血症对血管结构和功能的协同损伤作用已日益受到关注^[1]。血红素加氧合酶(heme oxygenase, HO)是血红素降解的起始酶和限速酶,HO-1为其诱导型。目前研究表明HO-1及其催化产物一氧化碳和胆红素等均在抗氧化过程中发挥积极作用^[2,3]。本研究借助逆转录病毒将人HO-1基因转染入人脐静脉内皮细胞,观察HO-1基因表达上调对高糖和高游离脂肪酸条件下培养的内皮细胞损伤的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

软脂酸、D-葡萄糖、锌原卟啉(zinc protoporphyrin, Znpp)③和牛血清白蛋白(组分V)均购自美国Sigma公司。G418和DMEM培养基购自Gibco公司。Trizol为Invitrogen产品。乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和丙二醛检测试剂盒购自南京建成生物试剂公司。聚合酶链反应扩增体系为北京赛百盛基因技术有限公司产品。

1.2 细胞系及其培养

已转染人血红素氧合酶1(human heme oxygenase 1, hHO-1)cDNA全长的双噬性逆转录病毒包装细胞系PA317/hHO-1(逆转录病毒载体重组体XM6/hHO-1经Lipofectin介导转染入PA317细胞,同时带有新霉素耐药基因Neo^R以用于选择)^[4]由首都医科大学细胞生物系安威教授惠赠。PA317/hHO-1和小鼠成纤维细胞系NIH3T3细胞培养于含10%胎牛血清的高糖DMEM中,人脐静脉内皮细胞系ECV304培养于含10%胎牛血清的低糖DMEM培养基(含5.5 mmol/L D-葡萄糖)中。

1.3 血红素氧合酶1基因转染人脐静脉内皮细胞

PA317/hHO-1复苏、传代后收集病毒上清。将病毒上清梯度稀释,以NIH3T3为靶细胞常规测定病毒滴度。病毒滴度以每毫升病毒产生细胞克隆数(CFU/mL)作为指标。

2×10^5 个ECV304细胞接种于25 cm²细胞培养瓶,24 h后加入1 mL病毒上清及终浓度为8 mg/L的polybrene于37℃培养6 h,然后加入3 mL新鲜的培养基继续培养48 h。细胞传代并加入500 mg/L G418(敏感剂量),筛选14天后得到抗性克隆,继续扩大培养得到转染细胞,命名为ECV/hHO-1。选取生长良好且较为孤立的克隆,用胰蛋

白酶消化后移到新的培养瓶中,扩增备用。

1.4 逆转录-聚合酶链反应检测内皮细胞中血红素氧合酶1 mRNA的表达

Trizol一步法提取ECV304/hHO-1细胞和ECV304细胞总RNA。逆转录反应总体积为25 μL,包括RNA 10 μg。取逆转录反应液,分别进行hHO-1和内参照β-actin基因的聚合酶链反应扩增。hHO-1的上、下游引物按照文献[5]设计,分别为:5'-CAG GCA GAG AAT GCT GAG TTC-3', 5'-GAT GTT GAG CAG GAA CGC AGT-3',由上海生物工程公司合成,扩增产物全长555 bp,聚合酶链反应具体循环参数为:94℃ 5 min → 94℃ 40 s → 60℃ 40 s → 72℃ 45 s,35个循环;最后72℃延伸5 min。β-actin上、下游引物分别为:5'-ATC TGG CAC CAC ACC TTC TAC AAT GAG CTG CG-3', 5'-CGT CAT ACT CCT GCT TGC TGA TCC ACA TCT GC-3',产物长度为838 bp。扩增产物进行1.5%琼脂糖电泳,UV凝胶成像仪扫描并进行图像分析。

1.5 噻唑蓝法测定内皮细胞存活率

ECV304和ECV304/hHO-1细胞接种于25 cm²培养瓶中,细胞约90%汇合后,换用无血清低糖DMEM培养24 h,以每孔 8×10^3 细胞接种96孔板,分组如下:未转染ECV304组;④ECV304/hHO-1组;④Znpp ④20 μmol/L + ECV304/hHO-1组。每组细胞分别用含5.5 mmol/L D-葡萄糖(生理浓度对照组)、20 mmol/L D-葡萄糖、20 mmol/L D-葡萄糖 + 125 μmol/L软脂酸、20 mmol/L D-葡萄糖 + 250 μmol/L软脂酸和20 mmol/L D-葡萄糖 + 375 μmol/L软脂酸的培养基(以上培养基均含2%牛血清白蛋白)培养48 h,相同处理因素的每组细胞接种8孔($n=8$)。培养结束后,每孔加入20 μL噻唑蓝(5.0 g/L),37℃孵育4 h,弃去上清液,每孔加入二甲亚砜150 μL,充分溶解后以492 nm为测定波长,620 nm为参考波长用酶标仪测定吸光值(A)。细胞存活率计算方法如下:以ECV304生理浓度对照组吸光值均数为100%,细胞存活率=各处理组细胞A值/ECV304正常对照组细胞A平均值×100%。

1.6 乳酸脱氢酶释放率的测定

ECV304及ECV/hHO-1细胞以 1×10^8 个/L接种于24孔板。无血清DMEM处理24 h后每组细胞分别用5.5 mmol/L D-葡萄糖(生理浓度)、20

mmol/L D-葡萄糖、20 mmol/L D-葡萄糖 + 250 μmol/L 软脂酸培养 48 h, 收集培养上清液。每孔加入 0.5 mL 细胞裂解液(1% 曲拉通 X-100、150 mmol/L NaCl、50 mmol/L Tris HCl、1 mmol/L EDTA), 振荡 20 min, 收集细胞裂解液, 用比色法分别测定每孔($n = 6$)培养上清液和细胞裂解液中的乳酸脱氢酶活性。以培养上清液中乳酸脱氢酶活性单位占培养上清液加细胞裂解液中乳酸脱氢酶总活性单位的百分比作为乳酸脱氢酶释放率。

1.7 丙二醛含量的测定

细胞分组及处理因素同 LDH 释放率测定。作用 48 h 后弃去上清, 用 PBS 洗 3 次后每孔加入 0.5 mL 细胞裂解液, 待细胞充分裂解后, 参照丙二醛检测试剂盒说明书测定细胞丙二醛含量。细胞蛋白定量采用考马斯亮蓝法。

1.8 统计学处理

采用 SPSS11.0 版统计分析软件包处理实验数据。数据采用均数 ± 标准差表示, 多组计量资料显著性检验用单因素方差分析(ANOVA)和两两比较(LSD 法)。

2 结果

2.1 血红素氧合酶 1 转基因内皮细胞的建立

以 NIH3T3 为靶细胞测定病毒滴度为 4×10^8 CFU/L。此滴度的病毒上清可以完全胜任离体情况下的基因转染, 用于下一步实验。ECV304 转染细胞经过 G418(500 mg/L)连续 2 次筛选, ECV/hHO-1 均能在含 G418 的培养基中生长, 而对照组细胞则全部死亡。逆转录一聚合酶链反应分析表明: 未被转染的 ECV304 细胞 hHO-1 的 mRNA 表达量很低, 而转染 hHO-1 基因的 ECV304 细胞 hHO-1 mRNA 表达量显著升高(图 1, Figure 1)。

表 1. 葡萄糖和/或软脂酸培养 48 h 后各组内皮细胞存活率的变化($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 1. The changes of survival of each endothelial cells group after exposure to D-glucose and/ or palmitic acid for 48 h							
分 组	葡萄糖 (5.5 mmol/L)	葡萄糖 (20 mmol/L)	软脂酸 (125 μmol/L)	葡萄糖(20 mmol/L) + 软脂酸(125 μmol/L)	葡萄糖(20 mmol/L) + 软脂酸(250 μmol/L)	葡萄糖(20 mmol/L) + 软脂酸(375 μmol/L)	
ECV304 组	100.00% ±16.22%	105.40% ±10.25%	97.30% ±13.89%	86.48% ±18.75% ^a	62.16% ±13.04% ^b	24.32% ±22.22% ^b	
ECV304/hHO-1 组	108.10% ±7.50%	118.92% ±6.82%	105.95% ±10.26%	105.41% ±7.70% ^c	89.19% ±9.09% ^c	35.13% ±15.38% ^c	
ECV304/hHO-1+ 锌原卟啉-Ⅸ组	94.59% ±2.85%	97.29% ±8.33% ^d	87.84% ±15.63% ^{cd}	83.78% ±5.71% ^d	37.83% ±21.42% ^{cd}	18.92% ±14.28% ^d	

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与 ECV304 组(5.5 mmol/L 葡萄糖)比较; c: $P < 0.05$, 与相同处理因素的 ECV304 组细胞相比; d: $P < 0.05$, 与相同处理因素的 ECV304/hHO-1 组细胞相比。

2.3 乳酸脱氢酶释放率和细胞丙二醛含量的变化

在 5.5 mmol/L 葡萄糖培养基中培养 48 h 后, ECV304 和 ECV304/hHO-1 细胞 LDH 释放率和细

2.2 D-葡萄糖与软脂酸对各组内皮细胞存活率的影响

生理浓度葡萄糖(5.5 mmol/L)培养 48 h 后, 转染组细胞存活率与未转染细胞无明显差异(表 1, Table 1)。当培养基中葡萄糖为 20 mmol/L、软脂酸为 125 μmol/L 时, ECV304/hHO-1 组细胞存活率较未转染细胞差异仍没有显著性($P > 0.05$)。ECV304 细胞在 20 mmol/L 葡萄糖和不同浓度软脂酸共同培养 48 h 后, 与生理浓度葡萄糖(5.5 mmol/L)对照组比较, 存活率明显下降($P < 0.05$), 而且随着软脂酸浓度的升高存活率下降趋势更为明显; 而 ECV304/hHO-1 细胞存活率较相同处理因素的 ECV304 均提高($P < 0.05$); 加用 HO-1 抑制剂 Znppr Ⅸ后, ECV304/hHO-1 细胞的存活率较单纯 ECV304/hHO-1 培养组下降, 而且 125 μmol/L 软脂酸、20 mmol/L 葡萄糖 + 250 μmol/L 软脂酸培养 48 h 后的存活率与 ECV304 细胞相比也有所下降($P < 0.05$)。



图 1. 人血红素氧合酶 1 mRNA 在 ECV304 细胞和转染细胞的表达 1 为 ECV304 细胞 β-actin(838 bp); 2 为转染细胞 β-actin; 3 为 ECV304 细胞 hHO-1 扩增产物(555 bp); 4 为转染细胞 hHO-1 扩增产物; 5 为 PA317/hHO-1 细胞 hHO-1 扩增产物; M 为 DNA 标准。

Figure 1. Expression of human heme oxygenase 1 mRNA in ECV304 cells and transfected cells

胞丙二醛含量差异均无显著性(表 2, Table 2)。经 20 mmol/L 葡萄糖 + 250 μmol/L 软脂酸培养 48 h 后, ECV304 和 ECV304/hHO-1 细胞 LDH 释放率

和细胞丙二醛含量与对照组相比均明显升高($P < 0.05$), 但 ECV304/hHO-1 细胞较 ECV304 细胞有所降低, 两者相比差异有显著性 ($P < 0.05$)。在相

同培养条件下加用 Znppr ⑤ECV304/hHO-1 细胞 LDH 释放率和细胞丙二醛含量进一步上升($P < 0.05$)。

表 2. 葡萄糖和/或软脂酸培养 48 h 后各组内皮细胞乳酸脱氢酶释放率和丙二醛含量的变化($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)
Table 2. Lactate dehydrogenase leakage and malondialdehyde contents of each endothelial cells group after exposure to D-glucose and/or palmitic acid for 48 h

分 组	丙二醛含量($\mu\text{mol/g}$ 蛋白)		乳酸脱氢酶释放率	
	葡萄糖 (5.5 mmol/L)	葡萄糖(20 mmol/L) + 软脂酸(250 $\mu\text{mol/L}$)	葡萄糖 (5.5 mmol/L)	葡萄糖(20 mmol/L) + 软脂酸(250 $\mu\text{mol/L}$)
ECV304 组	0.67 \pm 0.16	1.71 \pm 0.18 ^a	19.04% \pm 3.20%	55.75% \pm 4.64% ^a
ECV304/hHO-1 组	0.63 \pm 0.12	1.19 \pm 0.37 ^{ab}	14.31% \pm 2.03%	37.82% \pm 2.75% ^{ab}
ECV304/hHO-1+ 锌原卟啉 ⑤ 组	0.74 \pm 0.32	2.10 \pm 0.26 ^{cb}	17.56% \pm 5.14%	66.37% \pm 6.89% ^{cb}

a: $P < 0.05$, 与 ECV304 组(5.5 mmol/L 葡萄糖)比较; b: $P < 0.05$, 与相同处理因素的 ECV304 组细胞相比; c: $P < 0.05$, 与相同处理因素的 ECV304/hHO-1 组细胞相比。

3 讨论

许多血管功能障碍性疾病的发生发展与氧化应激关系密切, 如动脉粥样硬化和高血压等, 糖尿病患者体内存在的高血糖和高游离脂肪酸血症均可促使内皮细胞活性氧产物增加, 这是内皮细胞损伤的主要机制之一。多种氧化应激因素均可改变 HO-1 的表达水平^[6-8]。HO-1 可分解血红素为胆绿素、一氧化碳及铁。有意义的是胆绿素和其代谢产物胆红素均被证实是重要的生理性氧自由基清除剂^[2]; 而一氧化碳与一氧化氮类似, 被认为是一新的信号分子, 与 HO 共同构成 HO/CO 通路, 具有调节血管张力等多种功能^[3,9]。已有研究证实借助基因转染提高内皮细胞 HO-1 的表达, 可以增强细胞抗 H₂O₂ 氧化的能力^[5]。据此我们推测如果能够人为增加 HO-1 的表达水平将有助于提高内皮细胞抗高糖和高游离脂肪酸氧化损伤能力, 发挥保护内皮细胞的作用。

逆转录病毒载体介导的基因转染是基因治疗的方法之一, 虽然病毒滴度低于腺病毒载体, 但对人体相对安全, 不会造成全身性病毒感染的后果; 而且能稳定地整合到宿主基因组, 并将目的 DNA 传递给整个细胞群体, 不会随着细胞的分裂而丢失。本实验借助逆转录病毒载体将外源性 HO-1 基因导入内皮细胞, 结果表明目的基因在转染的内皮细胞表达量增高, 而且传代后维持高表达水平。

本实验中内皮细胞仅用高浓度葡萄糖或生理浓度软脂酸培养 48 h, 并未观察到存活率的明显改变, 提示单纯高糖短时间内并不能造成明显细胞损伤和死亡, 而和生理剂量的软脂酸共同培养后可显著降

低内皮细胞的存活率, 且随软脂酸浓度增加存活率逐步下降, 提示在糖尿病血管损害发生的病理生理过程中游离脂肪酸对内皮细胞的损伤作用不可忽视。有研究证实 HO-1 可以减轻高糖诱导的内皮细胞凋亡^[10], 而外源性给予糖尿病大鼠 HO-1 诱导剂钴—原卟啉可以减少循环血中的内皮细胞数量, 推测 HO-1 对内皮细胞的保护作用与其提高细胞的抗氧化能力, 减少脂质过氧化有关^[11]。本实验中高糖和软脂酸处理的细胞丙二醛含量增加, 并且与细胞存活率和 LDH 释放率的变化相一致, LDH 是能量代谢中的一种重要酶类, 广泛存在于各类组织细胞, 其释放率可用来衡量细胞受损程度, 而丙二醛是氧自由基攻击生物膜中多不饱和脂肪酸引发脂质过氧化所形成的产物, 其含量可以反映组织氧化损伤程度, 这一结果提示脂质过氧化反应在高糖、高游离脂肪酸致内皮细胞损伤过程中发挥一定作用。内皮细胞在转染 HO-1 后, 可以有效的降低氧化应激水平, 并提高高糖和游离脂肪酸条件下培养的内皮细胞的存活率, 而应用 Znppr ③可抑制 HO-1 活性, 加重细胞的损伤和死亡, ECV304/hHO-1 细胞与 Znppr ⑤共同孵育后丙二醛和 LDH 释放率不仅高于 ECV304/hHO-1 组, 也显著高于 ECV304 细胞, 我们推测本试验所用的 Znppr ③剂量对内源性 HO-1 也有一定的抑制作用, 未转染细胞内源性 HO-1 对于诱导糖尿病血管内皮损伤的两大关键因素——高糖和高脂也有一定的对抗作用。近来有研究认为 HO-1 可以促进内皮细胞周期, 从而加快细胞增殖速率^[12,13], 这提示 HO-1 对内皮细胞的保护作用可能并不仅限于增强细胞抗氧化能力。全面深入的研

究高糖和高脂状态下 HO-1 的病理生理作用将有助于揭示其保护作用的实质。

[参考文献]

- [1] 詹晓蓉, 肖君, 母义明, 潘长玉, 陆菊明. 游离脂肪酸和胰岛素及葡萄糖对脐静脉内皮细胞影响的实验研究. 中华糖尿病杂志, 2004, 12 (2): 131-135
- [2] 周宏博, 王秀宏, 王爱民, 刘明, 申峰, 吕昌莲, 等. 血红素对人脐静脉内皮细胞氧化应激损伤的保护作用. 中国生物化学与分子生物学报, 2003, 19 (4): 528-532
- [3] 徐少平, 李鲁光, 程友琴, 唐朝枢, 沙鸥, 余燕秋. 血红素加氧酶/一氧化碳系统对家兔动脉粥样硬化发病的影响. 中国动脉硬化杂志, 1999, 7 (2): 114-116
- [4] 张敏, 安威, 杜海军, 陈莉, 张宝惠. 转染人血红素加氧酶 1 基因对大鼠血管平滑肌细胞抗氧化损伤的作用. 生理学报, 2002, 54 (1): 12-16
- [5] Yang L, Quan S, Abraham MG. Retrovirus-mediated HO gene transfer into endothelial cells protects against oxidant-induced injury. Am J Physiol, 1999, 271: L127-L133
- [6] Farhangkhoei H, Khan ZA, Mukherjee S, Cukiernik M, Barbin YP, Karmazyn M, et al. Heme oxygenase in diabetes-induced oxidative stress in the heart. J Mol Cell Cardiol, 2003, 35 (12): 1439-448
- [7] Cukiernik M, Mukherjee S, Downey D, Chakabarti S. Heme oxygenase in the retina in diabetes. Curr Eye Res, 2003, 27 (5): 301-308
- [8] 喻陆, 何作云. 实验性兔动脉粥样硬化发病过程中内源性一氧化碳及其合成酶基因表达的改变. 中国动脉硬化杂志, 1999, 7 (2): 120-124
- [9] 徐少平, 李鲁光, 唐朝枢, 程友琴, 沙鸥, 余燕秋, 等. 内源性一氧化碳及一氧化碳的改变对家兔动脉粥样硬化进程的影响. 中华心血管病杂志, 2001, 29 (3): 181-183
- [10] Abraham NG, Kushida T, McClung J, Weiss M, Quan S, Lafaro R, et al. Heme oxygenase-1 attenuates glucose-mediated cell growth arrest and apoptosis in human microvessel endothelial cells. Circ Res, 2003, 93 (6): 507-514
- [11] Quan S, Kaminski PM, Yang L, Morita T, Inaba M, Ikehara S, et al. Heme oxygenase-1 prevents superoxide anion-associated endothelial cell sloughing in diabetic rats. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 315 (2): 509-516
- [12] Volti GL, Wang J, Traganos F, Kappas A, Abraham NG. Differential effect of oxygenase-1 in endothelial and smooth muscle cycle progression. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 296: 1077-1082
- [13] Kushida T, Quan S, Yang L, Ikehara S, Kappas A, Abraham NG. A Significant Role for the Heme Oxygenase-1 Gene in Endothelial Cell Cycle Progression. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291: 68-75

(此文编辑 朱雯霞)

[文章编号] 1007-3949(2005)13-01-0033-01

•会议信息•

2005 年主要动脉粥样硬化国际会议预报

1. 第九届埃及动脉粥样硬化学会学术年会拟于 2005 年 1 月 12~14 日在埃及举行。联系人为埃及动脉粥样硬化学会主席 Osama AbdelAziz, E-mail: dr_osama@menanet.net

2. 第七届委内瑞拉国际动脉粥样硬化学术研讨会拟于 2005 年 2 月 10~17 日在委内瑞拉加拉加斯举行。联系人为 Ivan Soltero 博士, E-mail: asociacionava98@yahoo.com

3. 第三届“过氧化体增殖物激活型受体药效与安全的基础与临床”国际研讨会拟于 2005 年 3 月 19~23 日在摩纳哥举行, 联系人: Fondazione Giovanni Lorenzini 医学科学基金, E-mail: info@lorenzinifoundation.org, 网址: http://www.lorenzinifoundation.org/ppars2005.html

4. 第 75 届欧洲动脉粥样硬化学会会员大会拟于 2005 年 4 月 23~26 日在捷克共和国布拉格举行, 联系人: Martina Souchova 女士, E-mail: eas@guarant.cz

5. 索拉特-斯拉特(SOLAT-SILAT)动脉粥样硬化学会会员大会拟于 2005 年 6 月 15~18 日在墨西哥墨西哥市举行。E-mail: ateromex2005@aol.com

6. 第二届甘油三酯与高密度脂蛋白国际研讨会拟于 2005 年 7 月 14~17 日在美国纽约举行。

7. 国际心脏学会第 12 届世界会员大会:“心脏病研究、诊断与治疗进展”拟于 2005 年 7 月 16~19 日在加拿大范库弗峰举行。

8. 拉丁美洲动脉粥样硬化学会斯拉特(SOLAT)代表大会拟于 2005 年 9 月 21~24 日在墨西哥阿卡普尔科市举行。联系人: 大会主席 Manlio F. Blanco, E-mail: manliofo blanco@aol.com

(唐朝克提供)

•消息•

我刊的影响因子和总被引频次排名又提前了!

年前从《2004 年版中国科技期刊引证报告(中国科技论文统计源期刊)》中获悉, 我刊 2003 年的影响因子为 0.712, 比上一年增长 106.4%, 在 1576 种统计源期刊中排第 150 位, 比上一年提前 295 位; 总被引频次 453, 比上一年增长 135.9%, 排 364 位, 比上一年提前 319 位。

从《2004 年版中国学术期刊综合引证报告(《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊)》中获悉, 我刊 2003 年的影响因子为 0.8143, 比上一年增长 154.3%, 在该数据库的分类排序表中位居<医药科学\临床医学\心血管疾病>期刊的第 4 位(该类期刊有 19 种); 总被引频次 572, 比上一年增长 135.9%, 在上述分类排序表中位居第 6 位。

(胡必利提供)