

通心络抑制 KK/Upj-Ay 小鼠视网膜组织 HIF-1a/VEGF/VEGFR-2 表达

邢邯英¹, 王超^{1*}, 张会欣², 刘敏¹, 王杏¹

(1. 河北省人民医院老年医学重点实验室, 石家庄 050051; 2. 河北以岭医药研究院, 石家庄 050035)

[摘要] 目的:观察通心络对自发糖尿病 KK/Upj-Ay 小鼠视网膜组织缺氧诱导因子-1a(HIF-1a),血管内皮生长因子(VEGF)和血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)基因及蛋白表达的影响,探讨通心络对糖尿病视网膜病变的保护机制。方法:40只 KK/Upj-Ay 小鼠随机分为模型组和通心络低、中、高剂量组(通心络生药 1,2,4 g·kg⁻¹, ig 给药 12周),实验以 C57BL/6 小鼠为正常组。用血液黏度仪测定全血黏度和血浆黏度、红细胞变形聚集仪测定红细胞聚集指数;应用实时荧光定量 PCR 法检测各组小鼠视网膜组织中 VEGF 和 VEGFR2 的基因表达;Western blot 法检测视网膜组织中 HIF-1a, VEGF, VEGFR2 蛋白的表达。结果:与正常组 C57BL/6 小鼠比较,模型组小鼠全血黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,应用通心络中、高剂量治疗的 KK/Upj-Ay 小鼠红细胞聚集指数明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);高剂量通心络组的低切全血黏度降低($P < 0.05$),血浆黏度较模型组也显著降低($P < 0.01$)。模型组小鼠视网膜组织 HIF-1a, VEGF, VEGFR2 蛋白和 VEGF, VEGFR2 mRNA 表达较正常组明显增高($P < 0.01$);通心络 ig 治疗后,各剂量组 HIF-1a, VEGF, VEGFR2 mRNA 和蛋白表达水平均较模型组明显下降($P < 0.01$)。结论:通心络可抑制自发性糖尿病小鼠视网膜组织 HIF-1a/VEGF/VEGFR-2 信号途径,此作用可能与其改善糖尿病血液流变学相关。

[关键词] 通心络;糖尿病视网膜病变;血管内皮生长因子;缺氧诱导因子-1a;血管内皮生长因子受体2

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0097-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015210097

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150924.1111.032.html>

[网络出版时间] 2015-09-24 11:11

Tongxinluo Inhibits Expression of HIF-1a/VEGF/VEGFR-2 Expression in Retina Tissues of KK/Upj-Ay Mice XING Han-ying¹, WANG Chao^{1*}, ZHANG Hui-xin², LIU Min¹, WANG Xing¹ (1. Hebei Provincial Geriatric Key Laboratory of Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Hebei Yiling Pharmaceutical Research Institute, Shijiazhuang 050035, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Tongxinluo on expression of hypoxia inducible factor 1a (HIF-1a), vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) in retina tissues of KK/Upj-Ay mice with spontaneous diabetes, and explore the protective mechanism of Tongxinluo on diabetic retinopathy. **Method:** Forty KK/Upj-Ay mice were randomly divided into 4 groups: model group ($n = 10$), Tongxinluo low-dose group ($n = 10$, 1 g·kg⁻¹), median-dose group ($n = 10$, 2 g·kg⁻¹) and high-dose group ($n = 10$, 4 g·kg⁻¹) group. The mice were given Tongxinluo intragastrically for 12 weeks. C57BL/6 mice were chosen as normal group ($n = 10$). The whole blood viscosity and plasma viscosity were measured by blood viscometer and red blood cell aggregation index was measured by ektacytometer. The expression levels of VEGF and VEGFR-2 genes in retina tissues of mice were detected with real time fluorescence quantitative PCR method. Western-blot method was used to detect the expression levels of HIF-1a, VEGF, VEGFR2 in retina tissues. **Result:** Compared with C57BL/6 mice in the normal group, the whole blood viscosity, the plasma

[收稿日期] 20141014(001)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2012CB518600)

[第一作者] 邢邯英, 博士, 副主任医师, 从事糖尿病研究, Tel:0311-85988007, E-mail: xinghanyingchina@163.com

[通讯作者] *王超, 博士, 副研究员, 从事生物化学研究, Tel:0311-85988007, E-mail: linyanzhongxin@163.com

viscosity and the red blood cell aggregation index were all increased in model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, red blood cell aggregation index was significantly decreased in KK/Upj-Ay mice after treatment by middle dose and high dose Tongxinluo ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the whole blood viscosity at low shear rate, and plasma viscosity were also significantly decreased in high-dose Tongxinluo group ($P < 0.01$). HIF-1 α /VEGF/VEGFR-2 proteins and VEGF/VEGFR-2 mRNA expressions in retina tissues of model group mice were significantly higher than those in normal group ($P < 0.01$), while after treatment with Tongxinluo, HIF-1 α /VEGF/VEGFR-2 mRNA and protein expressions were significantly lower in low-dose, median-dose and high-dose groups than those in model group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Tongxinluo may inhibit HIF-1 α /VEGF/VEGFR-2 signal pathways in retina tissues of diabetic mice, which may be related to its improvement of hemorrheology.

[Key words] Tongxinluo; diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor; hypoxia inducible factor 1 α ; vascular endothelial growth factor receptor 2

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)新生血管形成中起重要作用^[1], VEGF可由缺血、缺氧如缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)等^[2]所诱导并通过与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)结合而发挥作用^[3], 针对 VEGF 上下游各关键性因子进行调控来抑制 DR 血管新生, 虽是 DR 治疗的共识, 但是目前尚未开发出在 DR 中有效抑制 VEGF 转录和表达的药物。通心络是以中医络病理论为指导的经典组方, 近年来有研究发现, 通心络可改善糖尿病患者的周围神经病变及实验动物的肾功能^[4-5], 这些均提示通心络对糖尿病微血管并发症可能具有潜在的治疗价值。本研究将通心络引入了同样作为糖尿病微血管并发症的 DR 治疗领域, 重点观察了通心络对糖尿病小鼠视网膜促进血管新生的关键因素-VEGF 及其信号通路上下游的主要因子, 探讨通心络对 DR 的潜在治疗价值, 为通心络应用于 DR 的预防及治疗提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 雄性 KK/Upj-Ay 小鼠和雄性 C57BL/6 小鼠, 均为 12 周龄, 购于北京华阜康生物科技股份有限公司, 合格证号 SCXK(京)2009-0002。

1.2 药物及试剂 通心络药粉(以岭药业股份有限公司, 批号 20110501), TRIzol(北京全式金生物技术有限公司, 批号 H31217), cDNA 反应体系(北京全式金生物技术有限公司, 批号 H31211), 实时荧光定量 PCR 体系(康为世纪公司, 批号 1014D), RIPA 裂解液(北京索莱宝公司, 批号 20130108), BCA 蛋白浓度测定试剂盒(北京索莱宝公司, 批号 20130319), VEGF 兔多克隆抗体(英国 Abcam 公

司, 批号 46154), HIF-1 α 多克隆抗体(美国 Proteintech 公司), VEGFR-2 多克隆抗体(美国 Proteintech 公司), 二抗(北京中杉生物技术有限公司)。

1.3 仪器 ABI-7300 型荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司), Nano Drop 2000 型紫外分光光度计(美国 Thermo Fisher 公司), DYCZ-24DN 型垂直电泳仪和 DYCZ-40D 型转印电泳仪(北京六一仪器厂), FRESCO17 型低温台式离心机(美国 Thermo Fisher 公司), 血液黏度仪和红细胞变形聚集测试仪(北京中勤世帝科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组与给药 40 只小鼠随机分为模型组、通心络低、中、高剂量组, 每组 10 只, 通心络 *ig* 给药, 低、中、高剂量组分别给予 1, 2, 4 $g \cdot kg^{-1}$ 生药, 每日 1 次, 连续 12 周。C57BL/6 小鼠为正常组, 共 10 只, 正常组和模型组给予等体积的蒸馏水 *ig*。

2.2 血液流变学检测 实验结束后眼球取血, 肝素抗凝, 3 000 $r \cdot min^{-1}$, 离心 15 min 制备血浆。用血液黏度仪测定全血黏度和血浆黏度; 用红细胞变形聚集仪测定红细胞聚集指数。

2.3 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 方法测定 VEGF, VEGFR2 mRNA 的表达 小鼠水合氯醛麻醉后取两侧眼球, 仔细分离视网膜组织, 液氮速冻后 $-80^{\circ}C$ 保存。TRIzol 常规方法提取组织 RNA: 大约每 50 ~ 100 mg 组织用 1 mL TRIzol 裂解, 用电动匀浆器快速、充分匀浆; 室温放置 5 min; 加 0.2 mL 三氯甲烷剧烈震荡后室温放置 5 min, 12 000 $\times g$, $4^{\circ}C$ 离心 15 min; 小心吸取上层液体, 加入等体积异丙醇过夜; 12 000 $\times g$, $4^{\circ}C$ 离心 10 min; 弃上清, 用 75% 乙醇清洗沉淀; 用无 RNA 酶的去离子水溶解沉淀。用紫外分光光度仪检测吸光度 A_{260}/A_{280} , 并计

算每个 RNA 样品浓度。建立 25 μL 反转录体系,反转为 cDNA 后进行 qPCR 扩增,引物序列如下: VEGF 上游 5'-TGTCTATCAAGGGAGTGTGTC-3', 下游 5'-TGGAGTATTTCCGTGACCG-3', 产物片段 150 bp; VEGFR2 上游 5'-GCCGTGATTCTGAG-GAAAGG-3', 下游 5'-ATAAACAGTGGAGGCTAT-GTCG-3', 产物片段 151 bp; 内参 GAPDH 引物: 上游 5'-TGCTGAGTATGTCGTGGAGTC-3', 下游 5'-TGCT-GAGTATGTCGTGGAGTC-3', 产物片段 143 bp。最终结果计为与正常组进行比较后的相对值,正常组设置为 1。

2.4 Western blot 法检测 HIF-1 α , VEGF, VEGFR2 蛋白的表达 冰上快速提取双侧视网膜组织, -80 $^{\circ}\text{C}$ 冻存。按照总蛋白提取试剂盒说明提取样品总蛋白, BCA 法定量后应用蛋白上样缓冲液 95 $^{\circ}\text{C}$, 5 min 变性; 蛋白上样量依据预实验各指标条带深浅进行调整, 范围在 40 ~ 60 μg ; SDS-PAGE 垂直电泳后将蛋白转印到 PVDF 膜; 5% 脱脂奶粉封闭; 分别用

HIF-1 α , VEGF, VEGFR2 一抗孵育, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜; 二抗室温下与杂交膜共育 2 ~ 3 h 后, 化学发光法显色并对条带进行吸光度积分扫描。各组目的蛋白的表达量 = 目的蛋白 A/ β -actin 内参照 A (%)。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异用单因素方差分析, 有显著差异者用 LSD 进行两两比较, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对小鼠血液流变学变化的影响 与正常组比较, 模型组小鼠全血黏度(高切、中切、低切)、血浆黏度、红细胞聚集指数明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 通心络低剂量组上述各指标均无统计学差异, 但是中、高剂量通心络组的中切全血黏度 ($P < 0.01$), 红细胞聚集指数明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 高剂量通心络组的低切全血黏度 ($P < 0.05$), 血浆黏度较模型组也显著降低 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 通心络对小鼠血液流变学的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of Tongxinluo on blood rheology in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg	全血黏度/mPa·s			血浆黏度/mPa·s	红细胞聚集指数
		200 s ⁻¹	60 s ⁻¹	1 s ⁻¹	60 s ⁻¹	
正常	-	4.23 ± 0.31	4.73 ± 0.26	24.16 ± 3.19	0.91 ± 0.05	0.88 ± 0.16
模型	-	4.61 ± 0.38 ¹⁾	5.61 ± 0.61 ¹⁾	28.16 ± 2.81 ¹⁾	1.39 ± 0.11 ¹⁾	1.51 ± 0.18 ¹⁾
通心络	1	4.55 ± 0.37	5.45 ± 0.65	26.58 ± 3.45	1.37 ± 0.19	1.37 ± 0.16
	2	4.17 ± 0.28	4.59 ± 0.56 ³⁾	25.37 ± 3.21	1.26 ± 0.11	1.29 ± 0.18 ²⁾
	4	4.25 ± 0.44	4.32 ± 0.49 ³⁾	24.98 ± 2.97 ²⁾	1.14 ± 0.19 ³⁾	1.11 ± 0.19 ³⁾

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 对小鼠视网膜组织 VEGF 和 VEGFR2 mRNA 表达的影响 与正常组比较, 模型组小鼠视网膜 VEGF, VEGFR2 mRNA 均明显增高 ($P < 0.01$); 通心络 ig 治疗后, 其低、中、高各剂量组 VEGF, VEGFR2 mRNA 表达水平均较模型组明显下降 ($P < 0.01$), 而且中、高剂量组 VEGF 较低剂量组的表达下调更为明显 ($P < 0.01$), 但是 VEGFR2 mRNA 在通心络各剂量组间表达无差异。见表 2。

3.3 视网膜组织 HIF-1 α , VEGF, VEGFR2 蛋白表达 模型组小鼠视网膜 HIF-1 α , VEGF 和 VEGFR2 蛋白表达明显高于正常组 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 通心络各剂量组 HIF-1 α , VEGF, VEGFR2 蛋白表达水平明显下降 ($P < 0.01$); 中、高剂量通心络组 VEGF 蛋白较低剂量组的表达下调更为明显 ($P < 0.01$), HIF-1 α 和 VEGFR2 蛋白表达量在通心络各

表 2 通心络对小鼠视网膜组织 VEGF, VEGFR2 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of Tongxinluo on expression of VEGF and VEGFR2 mRNA in retina of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	VEGF	VEGFR2
正常	-	1.26 ± 0.19	0.90 ± 0.08
模型	-	6.40 ± 0.56 ¹⁾	4.16 ± 0.24 ¹⁾
通心络	1	3.47 ± 0.34 ²⁾	1.53 ± 0.30 ²⁾
	2	2.62 ± 0.15 ²⁾	1.78 ± 0.11 ²⁾
	4	2.15 ± 0.36 ²⁾	1.51 ± 0.15 ²⁾

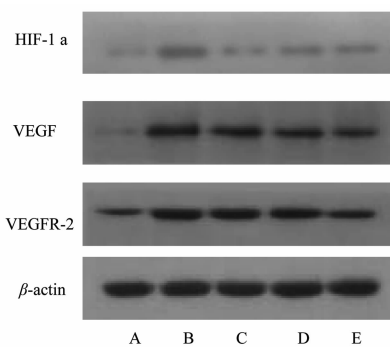
注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

剂量组间无差异。见表 3。

表 3 通心络对小鼠视网膜 HIF-1a, VEGF, VEGFR2 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of Tongxinluo on expression of HIF-1a, VEGF, VEGFR2 protein in retina of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	HIF-1a	VEGF	VEGFR2
正常	-	0.17 ± 0.11	0.16 ± 0.02	0.21 ± 0.07
模型	-	0.67 ± 0.12 ¹⁾	0.62 ± 0.09 ¹⁾	0.65 ± 0.06 ¹⁾
通心络	1	0.43 ± 0.14 ²⁾	0.42 ± 0.07 ²⁾	0.51 ± 0.04 ²⁾
	2	0.40 ± 0.09 ²⁾	0.29 ± 0.08 ²⁾	0.52 ± 0.07 ²⁾
	4	0.41 ± 0.13 ²⁾	0.28 ± 0.05 ²⁾	0.46 ± 0.11 ²⁾



A. 正常组; B. 模型组; C. 通心络 1 g·kg⁻¹ 组; D. 通心络 2 g·kg⁻¹ 组; E. 通心络 4 g·kg⁻¹ 组

图 1 通心络对小鼠视网膜组织 HIF-1a, VEGF, VEGFR2 蛋白表达的影响

Fig. 1 Effects of Tongxinluo on expression of HIF-1a, VEGF, VEGFR2 protein in retina of mice

4 讨论

目前研究 2 型糖尿病大、小鼠所用动物模型多为链脲佐菌素腹腔注射辅以高脂饮食诱导而成,与临床自然病程有较大差异且不同批次的动物模型之间可比性较差。本研究采用 KK/Upj-Ay 小鼠为自发的 2 型糖尿病动物模型,毛色基因(Ay)突变不仅影响小鼠的毛色还可引起代谢紊乱,出现高饮食、肥胖、高血糖、脂质代谢紊乱和高胰岛素血症^[6],此种动物模型个体之间差异小,实验结果稳定、易于复制。

高糖诱发视网膜组织缺血、缺氧到新生血管的生成的信号转导途径中,HIF-1a 是起主要作用的细胞因子之一。HIF-1a 为氧调控蛋白,随细胞内氧浓度下降而表达增加^[7],本实验中 C57BL/6 小鼠视网膜组织仅少量表达 HIF-1a,而 KK/Upj-Ay 小鼠 HIF-1a 的蛋白表达水平明显高于正常,通心络治疗后的各个剂量组 HIF-1a 表达均下降,笔者推测通心

络可能通过改善视网膜组织的缺血、缺氧程度进而降低了 HIF-1a 的表达。通心络为中药的复方制剂,由人参、赤芍等补气活血中药合并全蝎、蜈蚣等祛风通络中药组成,具有通络止痛、降脂抗凝、防止血栓形成,降低氧化损伤等功效。笔者在前期实验中发现通心络虽未改善 KK/Upj-Ay 小鼠血糖,但是明显降低了血中白细胞介素-1,肿瘤坏死因子-α 等炎症因子的含量^[8],本部分实验中笔者检测了血液流变学的变化,发现通心络 ig 干预治疗后,血流变指标均有明显下降,血液高黏滞状态的显著改善使视网膜组织的缺血、缺氧状态得到缓解,这可能是通心络治疗后视网膜 HIF-1a 表达下降的机制之一。

糖尿病患者微血管病变主要的发生在视网膜及肾脏。根据 1985 年中华医学会眼底学会眼底病学组所制定的 DR 六期分期法,视网膜是否有新生血管的生成是单纯型(I~III 期)和增殖型(IV~VI 期)的分界点^[9]。从发生新生血管开始,即进入增殖期,说明视网膜循环对组织缺氧已不能代偿。在介导血管新生的多重因素中,VEGF 是最为重要的因子之一。VEGF 是内皮细胞特异性分裂素,也是血管通透性因子,通过与分布在细胞膜中 VEGF 受体(VEGFR)特异性结合而发挥作用,VEGF 可特异性刺激血管内皮细胞增殖及新生血管形成^[10],在组织缺血缺氧时可大量诱导,笔者也观察到 KK/Upj-Ay 小鼠视网膜组织 VEGF 的 mRNA 和蛋白表达水平明显高于正常 C57BL/6 小鼠。DR 引起 VEGF 表达增高的原因与高血糖、缺氧等密切相关,有研究者认为 VEGF 是 HIF-1 的下游基因,缺血、缺氧通过 HIF-1a/VEGF 信号途径促进新生血管形成^[11-12]。为全面观察通心络对此信号通路的作用,笔者还检测了 VEGF 受体的表达,证实通心络治疗后 VEGF 和 VEGFR-2 表达均明显下降,研究还发现随着通心络治疗剂量的增加 VEGF 的表达量下降趋势更加明显,这说明通心络可能具有抑制 DR 血管新生的作用,此作用与通心络改善糖尿病血液流变学,进而影响 HIF-1a/VEGF/VEGFR-2 信号途径相关。

DR 的发生、发展是多因素综合作用的结果,其治疗除对糖尿病基本的血糖控制外,针对其发病机制的多样性进行多靶点施治是目前临床治疗的共识之一,通心络作为复方中药制剂比单一组分的西药在此点上颇具优势。本研究仅围绕通心络对糖尿病小鼠视网膜组织 HIF-1a/VEGF/VEGFR-2 信号途径展开,有关通心络对 DR 的作用机制仍需全面深入研究。

[参考文献]

- [1] Bromberg-White J L, Glazer L, Downer R, et al. Identification of VEGF-independent cytokines in proliferative diabetic retinopathy vitreous [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(10):6472-6480.
- [2] Wang Z, Si L Y. Hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in the cardioprotective effects of intermittent hypoxia in rats [J]. Ups J Med Sci, 2013, 118(2):65-74.
- [3] Hu J, Song X, He Y Q, et al. Heparanase and vascular endothelial growth factor expression is increased in hypoxia-induced retinal neovascularization [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(11):6810-6817.
- [4] 王超,张会欣,邢邯英,等. 通心络胶囊对自发性 2 型糖尿病 KK/Upj-Ay 小鼠坐骨神经细胞凋亡的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7):1396-1399.
- [5] 邹大威,高彦彬,王金羊,等. 通心络对自发性 2 型糖尿病 KK-Ay 小鼠肾功能及肾组织 MMP-9、TIMP-1 表达的影响 [J]. 世界中医药, 2013, 8(7):782-786.
- [6] 张晓娟,孙景江,田玉书,等. Ay 基因对 KK/Upj-Ay/J 小鼠繁殖性能与血糖的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(10):582-584.
- [7] Fang Y, Yu S, Ma Y, et al. Association of Dll4/notch and HIF-1 α -VEGF signaling in the angiogenesis of missed abortion [J]. PLoS One, 2013, 8(8):e70667.
- [8] 王超,邢邯英,王杏,等. 通心络胶囊对糖尿病视网膜病变 KK/Upj-Ay 小鼠血液及视网膜炎症因子表达的影响 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(27):3264-3268.
- [9] 徐亮,吴晓,魏文斌,等. 同仁眼科手册 [M]. 2 版. 北京:科学出版社, 2011:331-335.
- [10] Fan X, Wu Q, Li Y, et al. Association of polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and its serum levels with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study [J]. Chin Med J, 2014, 127(4):651-657.
- [11] Goyal A, Poluzzi C, Willis C D, et al. Endorepellin affects angiogenesis by antagonizing diverse vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2)-evoked signaling pathways: transcriptional repression of hypoxia-inducible factor 1 α and VEGFA and concurrent inhibition of nuclear factor of activated T cell 1 (NFAT1) activation [J]. J Biol Chem, 2012, 287(52):43543-43556.
- [12] Shields K M, Panzhinskiy E, Burns N, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 is a key regulator of hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and vessel density in lung [J]. Am J Pathol, 2011, 178(1):98-109.

[责任编辑 周冰冰]

《中国实验方剂学杂志》入选 2015—2016 年度 CSCD(E)

经过中国科学院“中国科学引文数据库(Chinese Science Citation Database,简称 CSCD)”定量遴选、专家定性评估,《中国实验方剂学杂志》入选 2015—2016 年度 CSCD(E)。

2015—2016 年度 CSCD 收录来源期刊 1200 种,其中中国出版的英文期刊 194 种,中文期刊 1006 种。CSCD 来源期刊分为核心库和扩展库两部分,其中核心库 872 种(以备注栏中 C 为标记);扩展库 328 种(以备注栏中 E 为标记)。

CSCD 具有建库历史最为悠久、专业性强、数据准确规范、检索方式多样、完整、方便等特点,自提供使用以来,深受用户好评,被誉为“中国的 SCI”。CSCD 是我国第一个引文数据库,曾获中国科学院科技进步二等奖。该数据库已在我国科研院所、高等学校的课题查新、基金资助、项目评估、成果申报、人才选拔以及文献计量与评价研究等多方面作为权威文献检索工具获得广泛应用。