

# 裸质粒流体力学注射法—基因治疗研究的利器

刘亮明, 罗杰, 张吉翔, 郭宏兴, 邓欢

## ■背景资料

作为一个革命性的疾病治疗方法, 基因治疗具有正本清源、达到根除病患的优势。然而, 如何有效而安全地将目的基因转染入活体靶器官内, 一直以来都困扰着生物遗传学家们, 并影响着基因治疗的研究及应用。

刘亮明, 张吉翔, 邓欢, 罗杰, 南昌大学第二附属医院消化内科、江西省分子医学重点实验室 江西省南昌市 330006  
国家自然科学基金项目, No. 30360037, No. 30160032.

江西省科委重点项目, No. 200110300101, No. 20041B0300300

通讯作者: 张吉翔, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科. jixiangz@tom.com

电话: 0791-6292706 传真: 0791-6262262

收稿日期: 2006-06-20 接受日期: 2006-08-10

## 摘要

外源基因在动物活体组织的有效表达是基因治疗研究的基础。同时, 作为一种疾病治疗方法, 安全性也是一个不容忽视的问题。本文从基因治疗研究的角度, 介绍了流体力学注射法的概念、器官靶向性、目的基因在靶器官内的转染效率、安全性和转染机制, 以及该方法在疾病模型动物基因治疗方面的应用等等。总之, 流体力学注射法以其高效、安全的肝靶向性活体基因转染、简单便捷的操作方法, 正在逐渐成为人们进行基因治疗研究的重要工具。

**关键词:** 流体力学注射法; 基因治疗; 肝靶向性

刘亮明, 罗杰, 张吉翔, 郭宏兴, 邓欢. 裸质粒流体力学注射法—基因治疗研究的利器. 世界华人消化杂志 2006;14(28):2780-2784

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2780.asp>

## 0 引言

虽然常规的医疗技术手段取得了长足的进步, 但是除了常见的感染症及一些外科疾病外, 许多疾病, 如恶性肿瘤、糖尿病、艾滋病、肝硬化、肾炎、心脑血管疾病、神经元退行性病变以及各种遗传性和血液性疾病等用传统方法是无法治愈的。只有靠基因层次的介入, 才能直捣核心, 根除这些病患。然而, 作为一种新的疾病治疗方法, 人们对其仍存有许多疑虑, 如怎样才能确保转染的外源目的基因在活体细胞内有效表达, 以及这种转染的安全性和器官靶向性如何等, 都是亟待解决的问题。

由于病毒性基因载体能有效地将目的基因转染活体组织细胞并具有一定的趋肝性, 曾一度成为研究的热点。但病毒性载体的安全性不容忽视, 如腺病毒可能引起机体过度的免疫应

答、逆转录病毒可能造成宿主细胞插入突变等。在人体基因治疗的实验中, 曾出现了多起病毒载体致人死亡的实例, 这极大地阻碍了基因治疗在人体研究的进程<sup>[1-2]</sup>。肌肉或靶器官的电穿孔法被证实能有效地协助目的基因转染入肌肉或靶器官内, 但该方法对组织的创伤性限制了其进一步的应用。近年来, 一种新的高效安全的活体细胞基因转染方法—流体力学注射法(hydrodynamics-based procedure)在基因治疗研究领域获得广泛应用。

## 1 流体力学注射法的概念

流体力学注射法是一种快速大容量的裸质粒溶液的体内注射方法。借助该方法, 目的或治疗基因可经鼠尾静脉转染动物活体器官, 并在靶器官内高效表达<sup>[3-4]</sup>。该方法是1999年Liu *et al*<sup>[3]</sup>建立起来的。他们发现裸质粒DNA经鼠尾静脉大容量快速的注射可引起实验鼠高度的转基因表达, 其中肝脏是该转基因表达的主要器官。

## 2 肝脏高水平的转基因表达及其在基因治疗中的重要性

Liu *et al*<sup>[3]</sup>发现单次鼠尾静脉注射5  $\mu$ g荧光素酶表达质粒即可引起高达45  $\mu$ g/g肝组织荧光素酶蛋白的表达。已证实流体力学注射法具有较肌肉等组织电穿孔更加高效和稳定的外源基因转染效率<sup>[5]</sup>, 是迄今为止最有效的活体细胞基因转染方法。我们实验室曾采用该方法将绿色荧光蛋白(GFP)表达质粒注入小白鼠体内, 借助荧光显微镜我们观察到有接近45%的肝细胞表达GFP。

肝组织内如此高水平的转基因表达, 对于疾病的基因治疗很重要。因为肝脏是合成血清蛋白质的重要器官, 具有巨大的合成各种蛋白质的能力, 而各种有功能的活性蛋白质的产生是疾病治疗的基础。同时, 肝脏本身也易罹患各种遗传性和获得性疾病。因此, 肝脏已成为基因治疗的重要靶器官。

## 3 简单、安全的基因治疗方法

流体力学注射法仅通过单次的裸质粒静脉注

射即能引起肝脏较长时间的转基因表达,并能较长时间地使转基因表达的蛋白质维持于治疗水平。如质粒流体力学注射后,促红细胞生成素(Epo)在观察期12 wk内<sup>[6]</sup>,人 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶基因(hAAT)在观察期6 mo内<sup>[7]</sup>仍有高表达并存在活性。而人因子IX基因(human factor IX)经流体力学转染实验鼠后,其表达的蛋白质在血清内维持于治疗水平达1.5 a之久<sup>[8]</sup>。Rossmanith *et al*<sup>[9]</sup>证实,质粒DNA“裸露”(nakedness)是流体力学注射法有效转染的基础,且随时间推移,细胞会逐渐失去质粒,即外源性基因在组织细胞的表达是暂时的、是非基因组整合的,因此并无宿主细胞插入突变之虞。同时,宿主也不存在对质粒产生超敏反应的问题。组织化学分析实验还证实,流体力学转染技术对组织的毒性影响是轻微的和短暂的<sup>[6]</sup>。因此,流体力学注射法是一个简单、方便、安全和高效的活体内转基因或基因治疗方法。

#### 4 治疗基因体内有效转染的机制

流体力学注射法引起肝组织高效转基因表达的机制目前仍未完全清楚。我们曾进行过流体力学注射和常规注射对实验鼠器官转基因表达的对比性研究,发现常规注射除引起了少量肾小球上皮细胞表达报告基因GFP外,肝、脾、心、肺和脑组织内并无GFP的表达;流体力学注射则仅引起肝组织内GFP的高水平表达,其他组织无GFP表达。因此,大容量快速注射是动物转基因表达的前提<sup>[10]</sup>。

曾设想,流体力学注射可使大量结构完整的质粒DNA顺利到达肝细胞质膜,并认为这有助于延迟DNA的降解和促进肝细胞对质粒的摄取。但最近发现,流体力学注射法有效转染发生于注射后的极早过程,而该过程与DNA降解的延迟和大量DNA结合于肝细胞质膜无关<sup>[11]</sup>。Andrianaivo *et al*<sup>[11]</sup>认为流体力学注射法外源基因的有效表达是由小量快速进入胞质的DNA分子引起的,并认为这可能是注射后压力增高,引起了质膜孔洞的结果。该假说为Kobayashi *et al*<sup>[12-13]</sup>的实验所证实,他们发现“流体力学”注射可暂时性地增加细胞膜的通透性,并认为流体力学注射法基因转染效率取决于尾静脉注射的大容量和高速度两方面的综合效应。Zhang *et al*<sup>[14]</sup>的实验显示,流体力学注射可诱导暂时性心功能失调、静脉压力急剧升高、肝窗(liver fenestrae)扩大和肝细胞膜通透性增加。因此,流体力学注射至少可克服以

下3个物理性屏障:(1)注射部位(尾静脉)和靶器官(肝脏)之间的空间屏障;(2)肝窗的结构性屏障(阻止大分子接近肝实质细胞);(3)肝细胞的浆膜屏障(限制亲水性分子进入胞质)。3个物理性屏障的克服使得生物大分子如质粒DNA能极容易地进入细胞内。

#### 5 治疗基因转染活体细胞的过程是非特异性的

流体力学注射后,质粒DNA进入细胞内是一个非特异的过程<sup>[14]</sup>,该过程所具有的物理特性使得任何可以注射的物质都可能有效地转导入细胞内。已证实质粒DNA无论呈线性还是超螺旋结构、大质粒或者小质粒,甚至其他DNA<sup>[15]</sup>、反义寡核苷酸(AS ODN)<sup>[16]</sup>、RNA<sup>[17]</sup>、蛋白质(如抗体)及化学物质(如聚乙二醇)<sup>[18]</sup>等都能极有效地通过流体力学注射法转入肝细胞内。另外,Hofman *et al*<sup>[19]</sup>还将PCR扩增片段成功地通过流体力学注射转染入肝脏并得到高效表达,这给了我们一个重要的提示,即将来人们有可能通过人工合成基因的方法来治疗疾病。近年来流体力学注射法也开始应用于RNAi的活体研究,实验已证实siRNA表达质粒的动物活体转染能显著地使目标基因“沉寂”(silencing)<sup>[20-22]</sup>。这一成果必将带来RNAi研究的新一轮热潮。因为无论对于体内基因功能的研究还是疾病的基因治疗,RNAi技术都提供了一个方便有效的手段。

#### 6 对疾病模型动物基因治疗的研究

6.1 肿瘤的基因治疗研究 恶性肿瘤的基因治疗是目前基因治疗研究的热点之一。流体力学注射法已应用于多种肿瘤模型动物基因治疗的研究。例如,通过流体力学转染,IL-21基因抑制了荷瘤鼠B16黑素瘤和MCA205纤维肉瘤的生长,提高了动物的存活率<sup>[23]</sup>,干扰素质粒极显著地减小了结肠癌CT-26细胞的肝和肺转移<sup>[24]</sup>,TNF- $\alpha$ 质粒也极显著地减小了黑素瘤的肺内转移<sup>[25]</sup>。抑癌基因NK4(HGF拮抗基因和血管形成抑制剂)的流体力学注射则显著地抑制了实验鼠结肠癌细胞的肝转移及继发性生长,抑制了癌细胞的肝内侵袭,并延长了动物生存率<sup>[26]</sup>。而联合基因的流体力学注射被认为较单基因注射更加有效,如Wang *et al*<sup>[27]</sup>同时注射IL-12和GM-CSF、Kim *et al*<sup>[28]</sup>同时应用angiostatin K1-3和endostatin基因转染实验动物,发现均较单一基因的应用更有效地抑制肿瘤生长和肿瘤侵袭。

6.2 实验性自身免疫性心肌炎的治疗 鼠实验性

■研发前沿  
流体力学注射法的安全性、器官靶向性及机制的研究是目前进行活体基因治疗研究的热点。

## ■应用要点

流体力学注射法是活体内基因治疗研究的重要工具。该方法以其高度的转染效率和器官靶向性,以及便捷安全的操作方法,必将在疾病基因治疗的临床应用中发挥越来越大的作用。

自身免疫性心肌炎(experimental autoimmune myocarditis, EAM)是一种T细胞介导的、严重影响心肌的收缩和舒张功能的疾病。该疾病模型与人类巨细胞性心肌炎相似,并无有效的常规治疗方法,而基因治疗则能显著地逆转疾病的进程。经流体力学注射转染后,治疗基因如CTLA4-Ig通过阻断T细胞辅刺激信号<sup>[29]</sup>、IL-13-Ig通过影响靶细胞CD11b(+)和NCNI细胞上的免疫分子的表达<sup>[30]</sup>、IL-1RA-Ig通过抑制NCNI细胞前列腺素合成酶和IL-1以及淋巴细胞Th1细胞因子等的表达<sup>[31]</sup>等方式,减小心肌炎症的面积、降低心脏重量和体重之间的比率、抑制心房肌基因的表达,并明显改善心功能和各项血流动力学参数。

6.3 新月体性肾小球肾炎的治疗 新月体性肾小球肾炎是一个进展迅速、病情严重并以Th1在肾小球占优势的疾病。最近Higuchi *et al*<sup>[32]</sup>用vIL-10基因经流体力学注射转染模型鼠,发现鼠肝组织及血清内有高水平的vIL-10表达,并产生了明显的治疗效应,如抑制了新月体的形成、减少了肾小球内的细胞总数和巨噬细胞及CD4+T细胞数、降低了尿蛋白并改善了肾功能。

6.4 暴发性肝衰竭的基因治疗 急性性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是常见的一种急重疾病,临床治疗棘手,病人死亡率高。Wang *et al*<sup>[33]</sup>对TAA诱导的ALF实验鼠进行了基因治疗的研究,发现a-MSH基因的鼠尾静脉注射明显地减小了ALF鼠的死亡率,显著地改善了肝脏的组织学表现,使肝内TUNEL阳性细胞减少,并有效地防止了IκBα的降解和iNOS、TNF-α mRNA的上调。我们最近已成功地将新克隆的丝/苏氨酸激酶Pim-3基因通过流体力学注射方法转染入大鼠肝组织内,该基因在肝细胞内的有效表达几乎完全逆转了LPS/D-GalN诱导的肝细胞凋亡。

## 7 治疗方法的延伸

流体力学注射法的原理不仅适用于经鼠尾静脉注射的基因转染,而且适用于活体内其他管道的器官靶向性基因转染。最近,Maruyama *et al*<sup>[34]</sup>通过大鼠肾静脉的逆行性注射,成功地将裸质粒DNA转染入肾脏。与其他活体肾靶向性基因转染方法<sup>[35]</sup>相比,该方法具有简单、安全和高效率的特点,并能将目的基因转染入管周毛细血管附近的成纤维细胞,使其得到长期稳定的表达<sup>[34]</sup>。Shimizu *et al*<sup>[36]</sup>利用该技术将抗单核细胞化学趋化蛋白-1(antimonocyte chemoattractant

protein-1)基因转入肾脏后,显著地减轻了蛋白超负荷蛋白尿(protein-overload proteinuria)诱导的小管间质性肾损害。另外,Chen *et al*<sup>[37]</sup>也将报告基因经由胆道成功地转染入肝细胞,并发现在胆道阻塞的情况下,转染效率更高。

## 8 结语

外源目的基因在动物活体细胞内的有效表达是进行基因治疗研究的基础,肝脏以其巨大的合成蛋白质的能力成为进行基因治疗最重要的靶器官,流体力学注射法以其高度的肝靶向性基因转染效率正在日益成为人们进行基因治疗研究的重要工具。然而,任何事物都存在两面性,高流量液体全身注射在引起肝组织高转染效率的同时,势必对动物心肺功能带来很大的负面影响。虽然目前绝大多数作者认为这种影响是暂时性的,停止注射后动物能很快恢复且不遗留任何组织的损伤,但我们通过实验发现,注射速度过快容易引起动物发生心脏衰竭和呼吸衰竭(心肺复苏后多数动物能恢复)。因此,适当的注射速度是保证转染的高效率和动物安全性的关键。作为目前最高效和便捷的活体基因转染方法,流体力学注射技术已在基因治疗的研究中发挥着越来越大的作用。我们认为,利用流体力学的原理结合局部靶器官的注射有可能完全消除全身液体注射对循环造成的不良影响,为疾病基因治疗的临床应用开辟一条坦途。

## 9 参考文献

- 1 Check E. Cancer risk prompts US to curb gene therapy. *Nature* 2003; 422: 7
- 2 Marwick C. FDA halts gene therapy trials after leukaemia case in France. *BMJ* 2003; 326: 181
- 3 Liu F, Song Y, Liu D. Hydrodynamics-based transfection in animals by systemic administration of plasmid DNA. *Gene Ther* 1999; 6: 1258-1266
- 4 Zhang G, Budker V, Wolff JA. High levels of foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injections of naked plasmid DNA. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 1735-1737
- 5 Jiang J, Yamato E, Miyazaki J. Intravenous delivery of naked plasmid DNA for *in vivo* cytokine expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289: 1088-1092
- 6 Maruyama H, Higuchi N, Nishikawa Y, Kameda S, Iino N, Kazama JJ, Takahashi N, Sugawa M, Hanawa H, Tada N, Miyazaki J, Gejyo F. High-level expression of naked DNA delivered to rat liver via tail vein injection. *J Gene Med* 2002; 4: 333-341
- 7 Zhang G, Song YK, Liu D. Long-term expression of human alpha1-antitrypsin gene in mouse liver achieved by intravenous administration of plasmid DNA using a hydrodynamics-based procedure. *Gene Ther* 2000; 7: 1344-1349
- 8 Miao CH, Thompson AR, Loeb K, Ye X. Long-term



- and therapeutic-level hepatic gene expression of human factor IX after naked plasmid transfer *in vivo*. *Mol Ther* 2001; 3: 947-957
- 9 Rossmannith W, Chabicovsky M, Herkner K, Schulte-Hermann R. Cellular gene dose and kinetics of gene expression in mouse livers transfected by high-volume tail-vein injection of naked DNA. *DNA Cell Biol* 2002; 21: 847-853
  - 10 Lecocq M, Andrianaiivo F, Warnier MT, Wattiaux-De Coninck S, Wattiaux R, Jadot M. Uptake by mouse liver and intracellular fate of plasmid DNA after a rapid tail vein injection of a small or a large volume. *J Gene Med* 2003; 5: 142-156
  - 11 Andrianaiivo F, Lecocq M, Wattiaux-De Coninck S, Wattiaux R, Jadot M. Hydrodynamics-based transfection of the liver: entrance into hepatocytes of DNA that causes expression takes place very early after injection. *J Gene Med* 2004; 6: 877-883
  - 12 Kobayashi N, Nishikawa M, Takakura Y. The hydrodynamics-based procedure for controlling the pharmacokinetics of gene medicines at whole body, organ and cellular levels. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 713-731
  - 13 Kobayashi N, Nishikawa M, Hirata K, Takakura Y. Hydrodynamics-based procedure involves transient hyperpermeability in the hepatic cellular membrane: implication of a nonspecific process in efficient intracellular gene delivery. *J Gene Med* 2004; 6: 584-592
  - 14 Zhang G, Gao X, Song YK, Vollmer R, Stolz DB, Gasiorowski JZ, Dean DA, Liu D. Hydroporation as the mechanism of hydrodynamic delivery. *Gene Ther* 2004; 11: 675-682
  - 15 Yang PL, Althage A, Chung J, Chisari FV. Hydrodynamic injection of viral DNA: a mouse model of acute hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13825-13830
  - 16 Yokoi H, Mukoyama M, Nagae T, Mori K, Suganami T, Sawai K, Yoshioka T, Koshikawa M, Nishida T, Takigawa M, Sugawara A, Nakao K. Reduction in connective tissue growth factor by antisense treatment ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1430-1440
  - 17 Chang J, Sigal LJ, Lerro A, Taylor J. Replication of the human hepatitis delta virus genome is initiated in mouse hepatocytes following intravenous injection of naked DNA or RNA sequences. *J Virol* 2001; 75: 3469-3473
  - 18 Kobayashi N, Kuramoto T, Yamaoka K, Hashida M, Takakura Y. Hepatic uptake and gene expression mechanisms following intravenous administration of plasmid DNA by conventional and hydrodynamics-based procedures. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 853-860
  - 19 Hofman CR, Dileo JP, Li Z, Li S, Huang L. Efficient *in vivo* gene transfer by PCR amplified fragment with reduced inflammatory activity. *Gene Ther* 2001; 8: 71-74
  - 20 Kobayashi N, Matsui Y, Kawase A, Hirata K, Miyagishi M, Taira K, Nishikawa M, Takakura Y. Vector-based *in vivo* RNA interference: dose- and time-dependent suppression of transgene expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 688-693
  - 21 Matsui Y, Kobayashi N, Nishikawa M, Takakura Y. Sequence-specific suppression of *mdr1a/1b* expression in mice via RNA interference. *Pharm Res* 2005; 22: 2091-2098
  - 22 Takahashi Y, Nishikawa M, Kobayashi N, Takakura Y. Gene silencing in primary and metastatic tumors by small interfering RNA delivery in mice: quantitative analysis using melanoma cells expressing firefly and sea pansy luciferases. *J Control Release* 2005; 105: 332-343
  - 23 Wang G, Tschoi M, Spolski R, Lou Y, Ozaki K, Feng C, Kim G, Leonard WJ, Hwu P. *In vivo* antitumor activity of interleukin 21 mediated by natural killer cells. *Cancer Res* 2003; 63: 9016-9022
  - 24 Kobayashi N, Kuramoto T, Chen S, Watanabe Y, Takakura Y. Therapeutic effect of intravenous interferon gene delivery with naked plasmid DNA in murine metastasis models. *Mol Ther* 2002; 6: 737-744
  - 25 Kitajima M, Tsuyama Y, Miyano-Kurosaki N, Takaku H. Anti-tumor effect of intravenous TNF- $\alpha$  gene delivery naked plasmid DNA using a hydrodynamics-based procedure. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2005; 24: 647-650
  - 26 Wen J, Matsumoto K, Taniura N, Tomioka D, Nakamura T. Hepatic gene expression of NK4, an HGF-antagonist/angiogenesis inhibitor, suppresses liver metastasis and invasive growth of colon cancer in mice. *Cancer Gene Ther* 2004; 11: 419-430
  - 27 Wang Z, Qiu SJ, Ye SL, Tang ZY, Xiao X. Combined IL-12 and GM-CSF gene therapy for murine hepatocellular carcinoma. *Cancer Gene Ther* 2001; 8: 751-758
  - 28 Kim KS, Park YS. Antitumor effects of angiostatin K1-3 and endostatin genes coadministered by the hydrodynamics-based transfection method. *Oncol Res* 2005; 15: 343-350
  - 29 Abe S, Hanawa H, Hayashi M, Yoshida T, Komura S, Watanabe R, Lie H, Chang H, Kato K, Kodama M, Maruyama H, Nakazawa M, Miyazaki J, Aizawa Y. Prevention of experimental autoimmune myocarditis by hydrodynamics-based naked plasmid DNA encoding CTLA4-Ig gene delivery. *J Card Fail* 2005; 11: 557-564
  - 30 Elnaggar R, Hanawa H, Liu H, Yoshida T, Hayashi M, Watanabe R, Abe S, Toba K, Yoshida K, Chang H, Minagawa S, Okura Y, Kato K, Kodama M, Maruyama H, Miyazaki J, Aizawa Y. The effect of hydrodynamics-based delivery of an IL-13-Ig fusion gene for experimental autoimmune myocarditis in rats and its possible mechanism. *Eur J Immunol* 2005; 35: 1995-2005
  - 31 Liu H, Hanawa H, Yoshida T, Elnaggar R, Hayashi M, Watanabe R, Toba K, Yoshida K, Chang H, Okura Y, Kato K, Kodama M, Maruyama H, Miyazaki J, Nakazawa M, Aizawa Y. Effect of hydrodynamics-based gene delivery of plasmid DNA encoding interleukin-1 receptor antagonist-Ig for treatment of rat autoimmune myocarditis: possible mechanism for lymphocytes and noncardiac cells. *Circulation* 2005; 111: 1593-1600
  - 32 Higuchi N, Maruyama H, Kuroda T, Kameda S, Iino N, Kawachi H, Nishikawa Y, Hanawa H, Tahara H, Miyazaki J, Gejyo F. Hydrodynamics-based delivery of the viral interleukin-10 gene suppresses experimental crescentic glomerulonephritis in Wistar-Kyoto rats. *Gene Ther* 2003; 10: 1297-1310
  - 33 Wang CH, Javan B, Lee TH, Hung KS, Chou WY, Lu CN, Liu JK, Chen YJ. Single injection of naked plasmid encoding  $\alpha$ -melanocyte-stimulating

# 名词解释

流体力学注射法: 是一种快速大容量的裸质粒溶液的体内注射方法。借助该方法, 目的或治疗基因可经鼠尾静脉(或其他血管、管腔)转染动物活体器官, 并在靶器官内高效表达。

## ■同行评价

文章层次、条理分明,用词准确,具有可读性和科学性,对基因治疗研究具有指导意义,总体评价较好.

- hormone protects against thioacetamide-induced acute liver failure in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 153-161
- 34 Maruyama H, Higuchi N, Nishikawa Y, Hirahara H, Iino N, Kameda S, Kawachi H, Yaoita E, Gejyo F, Miyazaki J. Kidney-targeted naked DNA transfer by retrograde renal vein injection in rats. *Hum Gene Ther* 2002; 13: 455-468
- 35 Tsujie M, Isaka Y, Ando Y, Akagi Y, Kaneda Y, Ueda N, Imai E, Hori M. Gene transfer targeting interstitial fibroblasts by the artificial viral envelope-type hemagglutinating virus of Japan liposome method. *Kidney Int* 2000; 57: 1973-1980
- 36 Shimizu H, Maruyama S, Yuzawa Y, Kato T, Miki Y, Suzuki S, Sato W, Morita Y, Maruyama H, Egashira K, Matsuo S. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates renal injury induced by protein-overload proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1496-1505
- 37 Chen CY, Liu HS, Lin XZ. Hydrodynamics-based gene delivery to the liver by bile duct injection of plasmid DNA--the impact of lasting biliary obstruction and injection volume. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 25-28

电编 李琪 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

## ● 消息 ●

## 欢迎订阅 2006 年《世界华人消化杂志》

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》,荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》,俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录.

本刊主要报道食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合等胃肠病学和肝病学的最新进展及原创性等基础或临床研究的文章.

《世界华人消化杂志》2006年由北京报刊发行局发行,国际标准刊号 ISSN 1009-3079,国内统一刊号CN 14-1260/R,邮发代号82-262,出版日期每月8, 18, 28日,月价72.00,年价864元.欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅.联系地址: 100023,北京市2345信箱,世界胃肠病学杂志社.联系电话: 010-85381901-1020; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; 网址: www.wjgnet.com.