

MMP-7在肝细胞癌组织中的表达及临床意义

饶雪峰, 刘伟中, 廖传文, 彭贵祖, 单人锋

饶雪峰, 刘伟中, 廖传文, 江西省人民医院普外科 江西省南昌市 330006

彭贵祖, 单人锋, 南昌大学一附医院普外科 江西省南昌市 330006

饶雪峰, 主治医师, 主要从事普通外科方面的研究。

作者贡献分布: 饶雪峰、刘伟中、廖传文、彭贵祖及单人锋对此文均作贡献; 此课题由饶雪峰设计; 刘伟中与彭贵祖指导; 研究过程由饶雪峰、廖传文及单人锋操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由饶雪峰提供; 数据分析由饶雪峰完成; 本论文写作由饶雪峰、刘伟中、廖传文、彭贵祖及单人锋完成。

通讯作者: 饶雪峰, 主治医师, 330006, 江西省南昌市爱国路92号, 江西省人民医院普外一科, raofx2003@yahoo.com.cn

电话: 0791-6896220

收稿日期: 2009-07-27 修回日期: 2009-09-13

接受日期: 2009-09-21 在线出版日期: 2009-10-08

Clinical significance of matrix metalloproteinase-7 expression in hepatocellular carcinoma

Xue-Feng Rao, Wei-Zhong Liu, Chuan-Wen Liao, Gui-Zu Peng, Ren-Feng Shan

Xue-Feng Rao, Wei-Zhong Liu, Chuan-Wen Liao, Department of General Surgery, the Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Gui-Zu Peng, Ren-Feng Shan, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xue-Feng Rao, Department of General Surgery, the Jiangxi Provincial People's Hospital, 92 Aiguo Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. raofx2003@yahoo.com.cn

Received: 2009-07-27 Revised: 2009-09-13

Accepted: 2009-09-21 Published online: 2009-10-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical significance of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) expression in hepatocellular carcinoma (HCC) and analyze the correlation of MMP-7 expression with some pathologic parameters in HCC.

METHODS: Sixty-three HCC specimens, 10 hepatic cirrhosis specimens and 10 normal liver tissue specimens were used in the study. Immunohistochemistry was used to detect MMP-7 expression and microvessel density in these specimens. The correlation of MMP-7 expression with some pathologic parameters in HCC was analyzed.

RESULTS: MMP-7 expression level was signifi-

cantly higher in HCC than in hepatic cirrhosis and normal liver tissue ($\chi^2 = 21.19, P < 0.05$). MMP-7 expression was correlated with tumor size and number, vascular cancer embolus, invasion, tumor stage and angiogenesis ($\chi^2 = 7.1, 14.55, 4.24, 4.49$ and 7.11 , respectively; $t = 4.30$, all $P < 0.05$), but was not correlated with serum alpha-fetoprotein, age and sex (all $P > 0.05$).

CONCLUSION: MMP-7 may play a critical role in the development, progression, metastasis and angiogenesis of HCC. MMP-7 expression can be used as an important prognostic factor for HCC.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Matrix metalloproteinase-7; Microvessel density

Rao XF, Liu WZ, Liao CW, Peng GZ, Shan RF. Clinical significance of matrix metalloproteinase-7 expression in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(28): 2903-2907

摘要

目的: 探讨基质金属蛋白酶7(MMP-7)与肝细胞癌(HCC)生物学行为及预后的关系, 试图阐明HCC的发生发展和微转移机制, 并了解其预后。

方法: 应用Elivision™ plus二步法(AB法)免疫组织化学检测CD34和MMP-7单克隆抗体在63例HCC、10例肝硬化和10例正常肝组织标本的表达, 分析MMP-7表达与HCC临床病理因素之间的关系。

结果: MMP-7在HCC组织中的表达明显高于肝硬化和正常肝组织, 差异有显著性统计学意义($\chi^2 = 21.19, P < 0.05$); MMP-7的表达与HCC的大小、病灶数目、浸润、血管癌栓、临床分期和肿瘤血管生成具有相关性($\chi^2 = 7.1, 14.55, 4.24, 4.49, 7.11, t = 4.30$, 均 $P < 0.05$)。

结论: MMP-7可能在HCC的发生发展过程中起重要作用。MMP-7促进HCC浸润转移和血管生成, 可成为临床判定预后的良好指标。

关键词: 肝细胞癌; 基质金属蛋白酶7; 微血管密度

■背景资料

MMP-7在正常细胞或肿瘤细胞都以无活性的酶原(pro-MMP-7)形式存在, 能被多种因素所激活, 如胰蛋白酶、白细胞弹性蛋白酶和组织蛋白酶; 同时MMPs之间也能通过相互作用调节自身活性, 降解细胞外基质(ECM)。MMP-7区别于其他MMP家族成员的另一特点是在基质细胞中并不表达, 而仅表达于肿瘤细胞内和肿瘤细胞邻近的血管内皮细胞中。

■同行评议者

郑鹏远, 教授, 郑州大学第二附属医院消化科

■相关报道

Crawford *et al* 在鼠模型胰腺癌细胞中发现, MMP-7不但可以裂解FasL抗凋亡, 而且可能诱导抗凋亡蛋白Bcl-2抑制凋亡, 并提出MMP-7可以通过水解蛋白激活潜在的营养因子抑制化生的细胞凋亡。

饶雪峰, 刘伟中, 廖传文, 彭贵祖, 单人铎. MMP-7在肝细胞癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2009; 17(28): 2903-2907

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2903.asp>

0 引言

基质金属蛋白酶7(matrix metalloproteinase 7, MMP-7)属于基质金属蛋白酶基因家10族的成员之一, 其基因定位于11q-22q, DNA长1.6 kb, 编码267个氨基酸^[1], 在其家族中相对分子质量最小(28 kDa), 为锌依赖肽链内切酶, 具有消化特定的细胞外基质成分作用; MMP-7分子结构中缺乏与基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)相互作用的区域. 因此, MMP-7具有强大的基质降解活性和广泛的底物特异性, 如IV型胶原、层黏蛋白、纤维结合素、蛋白多糖、I型明胶和可溶性弹性蛋白等底物, 而受TIMP的负调节较小. MMP-7在正常细胞或肿瘤细胞都以无活性的酶原(pro-MMP-7)形式存在, 能被多种因素所激活, 如胰蛋白酶, 白细胞弹性蛋白酶和组织蛋白酶; 同时MMPs之间也能通过相互作用调节自身活性, 降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM). MMP-7区别于其他MMP家族成员的另一特点是在基质细胞中并不表达, 而仅表达于肿瘤细胞内和肿瘤细胞邻近的血管内皮细胞中. 实体肿瘤是一个典型的血管依赖性疾病, 他的生长和转移等生物行为与其间质的血管形成密切相关. 组织标本微血管计数(microvessel count, MVD)检测是血管形成的量化指标, 是评价肿瘤内血管生成的标准. 近年来, 国内外学者研究^[2]发现MVD定量高者易发生转移或复发, 且预后较差. 随着对肿瘤血管生成的深入研究, MVD被作为肿瘤浸润、转移和预后判断的重要参考指标. CD34抗原是近年来人们发现的一种新的与小血管相关的抗原, 他在各种血管源性肿瘤及多种肿瘤间质小血管中的表达已得到证实. 故血管标志物CD34 mAb可被用于标记癌组织血管内皮细胞, 计算MVD^[3].

1 材料和方法

1.1 材料 收集2005-01/2007-12江西省人民医院和南昌大学一附医院经病理确诊为HCC的患者63例, 病例具有肿瘤原发病灶组织的蜡块, 手术前未经过放疗、化疗、微波刀等针对肿瘤的任何治疗, 并有手术前后完整的病案资料. 63例患者均有HBV感染; 其中男54例、女9例, 比例

6:1; 年龄18-69(平均年龄44.8)岁; AFP \geq 400组29例, AFP<400组34例; 肿瘤直径>5 cm组32例, 直径 \leq 5 cm组31例(HCC单病灶时取最大直径, 多个病灶时取直径之和); 肿瘤数单个组44例, 肿瘤数多个组19例; 有血管癌栓(门静脉、肝静脉、下腔静脉)组15例, 无血管癌栓组48例; 有远处转移5例(膈肌、壁腹膜、网膜、胃、肺的转移各1例); 采用2001年第八届全国肝癌学术会议制定的分期标准: I期22例, II期29例, III期12例. 鼠抗人MMP-7 mAb(美国NEOMARKERS公司)、CD34抗体和浓缩型DAB试剂盒(福州迈新生物技术有限公司).

1.2 方法

1.2.1 分组: 符合以上条件的63例HCC标本作为实验组; 同时取10例肝硬化(来自肝硬化门脉高压手术)和10例正常肝组织(来自肝内胆管结石行肝叶切除的肝组织)作为对照组. 实验组和对照组中每例样本均做MMP-7、CD34的免疫组织化学检测.

1.2.2 免疫组织化学染色Elivision™ plus二步法(AB法): 采用二步法(AB法)检测MMP-7的表达. 切片脱蜡至水, PBS液(pH7.4)洗3次每次5 min. 0.3% H₂O₂中室温孵育10 min以阻断内源性过氧化物酶. 先将0.01 mol/L枸橼酸钠缓冲液(pH6.0)于压力锅中加热至沸腾后, 将切片置于高温塑料切片架上, 放入已沸腾的缓冲液中, 盖上锅盖扣上压力阀, 继续加热至喷气, 计时3 min. 室温冷却30 min. 滴加一滴(50 μ L)一抗鼠抗人MMP-7Ab, 4℃过夜. 滴加一滴聚合物增强剂(试剂A), 37℃孵育30 min. 滴加一滴酶抗鼠聚合物(试剂B), 室温孵育30 min. 切片浸入修复液经高档微波处理10 min修复抗原. 显色液(终浓度为0.05% DAB, 0.3% H₂O₂, 用PBS新鲜配制)显色后用苏木精稍稍衬染、脱水、透明、封片等. 上述各步未加说明者, 皆为室温条件. 免疫组织化学检测CD34的表达, 步骤同上(CD34无需抗原修复).

1.2.3 MMP-7阳性结果判定标准: MMP-7表达以细胞质出现棕黄色颗粒、且其着色强度高于背景非特异性染色者判定为阳性, 以每例切片中阳性癌细胞占全部癌细胞的比例计算, 完全阴性或阳性率<5%者为(-), 阳性细胞占5%-35%、36%-65%、66%分别评为1、2、3分, 根据细胞内黄色的深浅将无显色、淡黄色、橘黄色和棕黄色分别评为0、1、2、3分, 以上两者之和最高为6, 0-2视为阴性, 3-6视为阳性^[4].

1.2.4 MVD: 按照Weidner *et al*的判评标准, 计算

表 1 MMP-7的表达与肝细胞肝癌临床病理参数之间的关系

临床病理参数	n	MMP-7(n)		阳性率(%)	χ^2 值	P值
		+	-			
性别						
男	54	32	22	59.3	0.44	>0.05
女	9	5	4	55.6		
年龄(岁)						
>44	34	20	14	58.8	0.00	>0.05
≤44	29	17	12	58.6		
AFP						
≥400	29	16	13	55.2	0.28	>0.05
<400	34	21	13	61.8		
肿瘤大小(cm)						
>5	32	24	8	75.0	7.10	<0.05
≤5	31	13	18	41.9		
肿瘤数目						
单个	44	19	25	43.2	14.55	<0.05
多个	19	18	1	94.7		
血管癌栓						
有	16	13	3	81.3	4.49	<0.05
无	47	24	23	51.1		
被膜浸润						
有	43	29	14	67.4	4.24	<0.05
无	20	8	12	40.0		
分期						
I期	22	8	14	36.4	7.11	<0.05
II期	29	20	9	69.0		
III期	12	9	3	75.0		

肿瘤内着色的毛细血管和微小血管。凡呈现棕色单个内皮细胞或细胞群者均作为一个血管计数,但肌层较厚及管腔面积大于8个细胞直径的血管不计在内。计数方法:每张染色切片先在低倍镜($\times 100$)下全面观察切片以确定肿瘤内血管密度最高处;再在高倍镜($\times 400$)下计算微血管密度,以与周围肿瘤细胞和结缔组织成分明显区别的任何棕色的内皮细胞或细胞丛作为一个血管计数,记录5个视野内微血管数,取其平均数作为MVD值。

统计学处理 统计学分析采用SPSS10.0统计软件进行,计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 MMP-7分别在HCC、肝硬化和正常肝组织中的表达 MMP-7在HCC组织中的表达阳性者光学显微镜下观察癌细胞胞质染色呈棕黄色(图1A);63例HCC组织中MMP-7阳性表达者37例,阴性表达者26例,阳性率为58.7%;MMP-7在肝

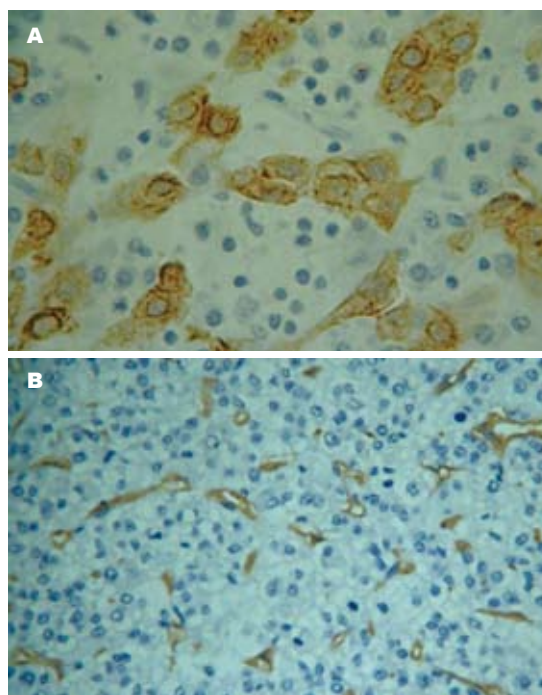


图 1 HCC中MMP-7和CD34的表达($AB \times 100$). A: MMP-7; B: CD34.

硬化和正常肝组织中均未表达,阳性率为0.00%。经 χ^2 检验($\chi^2 = 21.19, P < 0.05$)MMP-7在HCC组织中的阳性表达率与肝硬化和正常肝组织中的阳性表达率有显著性差异($P < 0.05$)。

2.2 MMP-7的表达与HCC临床病理参数之间的关系 HCC组织中MMP-7的表达与患者性别、年龄和AFP均无明显相关性($P > 0.05$)。MMP-7的表达与肿瘤大小、肿瘤数为单个或多个、血管癌栓、被膜浸润及临床分期具有相关性($P < 0.05$);肿瘤直径大于5 cm组MMP-7表达率(75.0%)高于肿瘤直径小于或等于5 cm组(41.9%);肿瘤数多个组MMP-7表达率(94.7%)高于肿瘤数单个组(43.2%),有血管癌栓组MMP-7表达率(81.3%)高于无血管癌栓组(51.1%);有被膜浸润组MMP-7表达率(67.4%)高于无被膜浸润组(40.0%),差异有显著性意义;MMP-7表达临床分期越晚其表达率越高,II、III期比I期高,I期为36.4%,II期为69.0%,III期为75.0%,具有显著性差异(表1)。

2.3 MVD在HCC、肝硬化和正常肝组织中的表达及与MMP-7的关系 CD34在HCC毛细血管和微小血管染棕黄色(图1B);肝硬化和正常肝组织中无染色。63例HCC中MVD范围24.8-68.2, MVD平均值 44.73 ± 9.75 。MMP-7的表达与MVD具有相关性, MMP-7阳性组MVD值高于阴性组;63例HCC中, MMP-7阳性组MVD平均值 48.63 ± 8.81 , MMP-7阴性组MVD平均值 39.16 ± 8.29 。差

■应用要点

MMP-7促进HCC浸润转移和血管生成,可成为临床判定预后的良好指标。

■同行评价

本文通过检测基质金属蛋白酶7在肝细胞癌组织中的表达,对基质金属蛋白酶7与肝细胞癌生物学行为及预后的关系进行探讨研究,选题准确,具有一定的临床价值。

别具有显著性意义($t = 4.30, P < 0.05$)。

3 讨论

MMP-7在肿瘤的发生发展过程起重要作用。Takeuchi *et al*^[5]研究MMP-7 mRNA在散发性和家族性大肠腺瘤中的表达时发现, MMP-7 mRNA在散发性大肠腺瘤中表达水平与腺瘤的增生程度和大小具有相关性,而在大部分家族性大肠腺瘤性息肉病中, MMP-7 mRNA表达水平与腺瘤的增生程度和大小无相关性。MMP-7表达于具有恶性潜能的腺瘤中,提示MMP-7可能促进腺瘤向恶性肿瘤转变的过程,参与大肠癌的发生过程。Crawford *et al*^[6]在鼠模型胰腺癌细胞中发现, MMP-7不但可以裂解FasL抗凋亡,而且可能诱导抗凋亡蛋白Bcl-2抑制凋亡,并提出MMP-7可以通过水解蛋白激活潜在的营养因子抑制化生的细胞凋亡。

本研究结果显示: MMP-7在HCC组织中呈过表达, 63例HCC组织中MMP-7阳性表达者37例, 阳性率为58.7%; MMP-7在肝硬化和正常肝组织中均未见阳性表达, 提示MMP-7的过表达可能是HCC发生发展的重要因素, MMP-7分解细胞外基质结构促进肿瘤增生, 这与Rath *et al*^[7]在结肠组织的研究结果一致。

MMP-7不但在肿瘤的发生发展过程起作用, 而且促进肿瘤血管形成和侵犯转移。早期HCC常被纤维囊包裹, 因而ECM的降解是肿瘤侵犯和转移的重要一步。MMP-7可以水解ECM成分, 破坏机体防御肿瘤浸润与转移的自然屏障, 导致肿瘤细胞自身黏附能力下降, 细胞脱落, 穿过ECM侵犯正常组织, 进入淋巴管或血管, 黏附驻留在内皮细胞的适应部位, 诱导肿瘤血管形成, 最终在远隔部位形成转移灶。同时, 在内皮细胞中MMP-7表达的蛋白水解松散了血管的结构, 肿瘤细胞更容易浸润血管; 在细胞外基质降解的同时, MMP-7有助于为新的血管生长提供空间。Noë *et al*^[8]发现MMP-7通过裂解细胞表面的上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin), 释放可溶性E-cadherin片段, 这种可溶性E-cadherin片段能够竞争性抑制E-cadherin的作用。由于E-cadherin在肿瘤的浸润与转移中发挥了重要的抑制作用, 所以MMP-7也间接地促进了肿瘤浸润与转移。

本研究结果显示, 在HCC组织中, 肿瘤直径大于5 cm组MMP-7表达率高于肿瘤直径小于或等于5 cm组, 肿瘤数多个组的MMP-7表达率高于肿瘤数单个组, 有血管癌栓组MMP-7表达率高于无血管癌栓组, 有被膜浸润组的MMP-7表

达率高于无被膜浸润组, MMP-7表达临床分期越晚其表达率越高, 表明MMP-7在HCC早期阶段的发生、后期阶段的浸润转移和发展中起关键作用, 可作为判断HCC预后的指标, 这与Ozaki *et al*^[9]和Ishii *et al*^[10]研究结果一致; MMP-7表达和MVD有关, MMP-7阳性组MVD值高于阴性组, 与Huachuan *et al*^[11]在胃癌组织的研究结果一致, 提示MMP-7和HCC的血管形成密切相关, 可能参与肿瘤血管的形成和转移。本实验显示: HCC组织中MMP-7的表达与患者性别、年龄和AFP均无相关性($P > 0.05$); MMP-7在HCC组织中表达具有显著性意义, 通过降解ECM, 参与HCC血管形成过程和肿瘤的生长侵袭过程。

总之, MMP-7在HCC组织中的表达明显高于肝硬化和正常肝组织, 提示MMP-7可能在HCC的发生发展过程中起重要作用。MMP-7的表达与HCC的大小、病灶数目、肿瘤被膜浸润、血管癌栓、临床分期和肿瘤血管生成具有正相关性; 因此认为他促进HCC浸润转移和血管生成, 可成为临床判定预后的良好指标。

4 参考文献

- 1 Knox JD, Boreham DR, Walker JA, Morrison DP, Matrisian LM, Nagle RB, Bowden GT. Mapping of the metalloproteinase gene matrilysin (MMP7) to human chromosome 11q21-->q22. *Cytogenet Cell Genet* 1996; 72: 179-182
- 2 邵珠营, 马涛, 王丹丹. 直肠癌中MMP-7和MVD的表达及其与肿瘤转移和预后的相关性研究. *中国医药导报* 2009; 6: 42-44
- 3 王桂兰, 陈莉, 李杏玉, 王西, 钱铮. NET-1、Ki67和CD34在胃癌组织中的表达及其临床病理意义. *肿瘤防治研究* 2009; 36: 216-220
- 4 高宝辉, 谢丽辉, 祁旦己, 赵志光, 谢小志, 王宗敏. MMP-7、MVO在子宫内膜腺癌中的表达. *实用肿瘤学杂志* 2004; 18: 343-346
- 5 Takeuchi N, Ichikawa Y, Ishikawa T, Momiyama N, Hasegawa S, Nagashima Y, Miyazaki K, Koshikawa N, Mitsuhashi M, Shimada H. Matrilysin gene expression in sporadic and familial colorectal adenomas. *Mol Carcinog* 1997; 19: 225-229
- 6 Crawford HC, Scoggins CR, Washington MK, Matrisian LM, Leach SD. Matrix metalloproteinase-7 is expressed by pancreatic cancer precursors and regulates acinar-to-ductal metaplasia in exocrine pancreas. *J Clin Invest* 2002; 109: 1437-1444
- 7 Rath T, Roderfeld M, Graf J, Wagner S, Vehr AK, Dietrich C, Geier A, Roeb E. Enhanced expression of MMP-7 and MMP-13 in inflammatory bowel disease: a precancerous potential? *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1025-1035
- 8 Noë V, Fingleton B, Jacobs K, Crawford HC, Vermeulen S, Steelant W, Bruyneel E, Matrisian LM, Mareel M. Release of an invasion promoter E-cadherin fragment by matrilysin and stromelysin-1. *J Cell Sci* 2001; 114: 111-118
- 9 Ozaki I, Yamamoto K, Mizuta T, Setoguchi Y, Morito F, Sakai T. Detection of matrix

- metalloproteinase gene expression by reverse transcription-polymerase chain reaction in human hepatocellular carcinoma. *Int Hepatol Commun* 1996; 6: 36-42
- 10 Ishii Y, Nakasato Y, Kobayashi S, Yamazaki Y, Aoki T. A study on angiogenesis-related matrix metalloproteinase networks in primary hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 461-470
- 11 Huachuan Z, Xiaohan L, Jinmin S, Qian C, Yan X, Yinchang Z. Expression of matrix metalloproteinase-7 involving in growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric cancer. *Chin Med Sci J* 2003; 18: 80-86

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2007 年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序

代码	期刊名称	总被引频次			影响因子		
		数值	学科排名	离均差率	数值	学科排名	离均差率
1170	JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY	19	44	-0.98	0.059	44	-0.89
G275	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	4431	1	3.46	0.745	10	0.38
G803	肝脏	467	28	-0.53	0.537	17	-0.01
G938	国际呼吸杂志	521	25	-0.48	0.386	32	-0.29
G415	国际内分泌代谢杂志	654	20	-0.34	0.520	19	-0.04
G939	国际脑血管病杂志	662	19	-0.33	0.480	22	-0.11
G501	临床肝胆病杂志	497	26	-0.50	0.318	36	-0.41
G291	临床骨科杂志	689	18	-0.31	0.455	25	-0.16
G658	临床荟萃	1169	13	0.18	0.233	40	-0.57
G257	临床内科杂志	651	21	-0.35	0.367	34	-0.32
G855	临床消化病杂志	292	36	-0.71	0.394	30	-0.27
G261	临床心血管病杂志	866	17	-0.13	0.474	24	-0.12
G293	临床血液学杂志	341	34	-0.66	0.347	35	-0.36
G491	岭南心血管病杂志	157	41	-0.84	0.110	43	-0.79
G662	内科急危重症杂志	276	37	-0.72	0.318	36	-0.41
G746	实用肝脏病杂志	297	35	-0.70	1.100	3	1.04
G190	世界华人消化杂志	2353	5	1.37	0.568	15	0.05
G800	胃肠病学	376	33	-0.62	0.372	33	-0.31
G326	胃肠病学和肝病学杂志	468	27	-0.53	0.399	29	-0.26
G451	现代消化及介入诊疗	84	43	-0.92	0.230	41	-0.58
G083	心肺血管病杂志	214	40	-0.78	0.206	42	-0.62
G419	心血管病学进展	467	28	-0.53	0.419	27	-0.23
G260	心脏杂志	523	24	-0.47	0.392	31	-0.28
G610	胰腺病学	223	38	-0.78	0.282	38	-0.48
G234	中国动脉硬化杂志	869	16	-0.13	0.521	18	-0.04
G422	中国脑血管病杂志	223	38	-0.78	0.503	21	-0.07
G267	中国实用内科杂志	2121	7	1.13	0.601	13	0.11
G211	中国糖尿病杂志	1284	11	0.29	0.931	7	0.72
G203	中国心脏起搏与心电生理杂志	616	23	-0.38	0.599	14	0.11
G633	中国血液净化	449	31	-0.55	0.478	23	-0.12
G119	中国循环杂志	643	22	-0.35	0.411	28	-0.24
G231	中华肝脏病杂志	2746	4	1.76	1.056	4	0.95
G235	中华高血压杂志	982	15	-0.01	0.757	9	0.40
G639	中华老年多器官疾病杂志	143	42	-0.86	0.235	39	-0.57
G876	中华老年心脑血管病杂志	465	30	-0.53	0.431	26	-0.20
G150	中华老年医学杂志	1010	14	0.02	0.510	20	-0.06
G155	中华内分泌代谢杂志	1548	9	0.56	1.032	5	0.91
G156	中华内科杂志	3238	3	2.26	0.847	8	0.57
G161	中华肾脏病杂志	1477	10	0.49	1.018	6	0.88
G285	中华消化内镜杂志	1271	12	0.28	0.607	12	0.12
G168	中华消化杂志	2249	6	1.26	1.123	2	1.08
G892	中华心率先失常学杂志	384	32	-0.61	0.568	15	0.05
G170	中华心血管病杂志	3705	2	2.73	1.217	1	1.25
G172	中华血液学杂志	1632	8	0.64	0.633	11	0.17
	平均值	994			0.541		

以上数据摘自《中国科技期刊引证报告》(2008年版). 科学技术文献出版社, 160-161.