

丹参注射液对小鼠急性心肌梗死后心脏成体干细胞移植的影响

余洪松¹ 凌琳² 谢峻² 姜宏³ 施广飞²

摘要 **目的** 研究联合应用丹参注射液对心脏成体干细胞移植治疗小鼠急性心肌梗死的影响。**方法** 将 30 只小鼠随机分为 3 组, 每组 10 只, 分别为丹参注射液高剂量组[5 g/(kg·d)], 丹参注射液低剂量组[0.5 g/(kg·d)]和模型对照组。所有小鼠均通过结扎冠状动脉左前降支构建小鼠急性心肌梗死模型, 造模成功后立即在梗死周围区域心肌内注射体外培养的小鼠心脏干细胞约 2×10^6 个~ 3×10^6 个。在心肌梗死前 1 周及心肌梗死后 1 周连续给予丹参注射液灌胃。心肌梗死后 1 周处死小鼠, 对心脏组织进行免疫染色, 采用 CD31 检测微血管密度, Ki67 染色检测细胞增殖, Masson 染色检测心肌纤维化程度, TUNEL 法检测梗死周围区域细胞凋亡, Western blot 方法检测小鼠心脏内的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)及磷酸化 Akt 表达情况。**结果** 丹参注射液高剂量组微血管密度及 Ki67 阳性细胞数较低剂量组及模型对照组显著增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。丹参注射液高剂量组心肌纤维化程度及心肌梗死周围区域细胞凋亡较低剂量组和模型对照组显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。丹参注射液高剂量组磷酸化 Akt 蛋白表达水平较其他两组显著升高, 各組间差异有统计学意义($P < 0.05$); 与模型对照组比较, 丹参注射液高剂量和低剂量组总 Akt 水平显著升高($P < 0.05$), 但高、低剂量组之间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 心脏成体干细胞移植联合丹参注射液治疗急性心肌梗死时, 可以增加微血管密度及细胞增殖, 减少细胞凋亡及纤维化程度, 从而提高成体干细胞移植效率。

关键词 丹参注射液; 心脏成体干细胞; 急性心肌梗死; 干细胞移植

Effect of Danshen Injection on Adult Cardiac Stem Cell Transplantation in Myocardial Infarction Mice YU Hong-song¹, LING Lin², XIE Jun², JIANG Hong³, and SHI Guang-fei² 1 Department of Cardiology, Clinical College of Integrative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210008), China; 2 Department of Cardiology, Affiliated Gulou Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing (210008), China; 3 First Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210046), China

ABSTRACT **Objective** To study the effect of combined use of Danshen Injection (DI) on acute myocardial infarction (AMI) mice undergoing adult cardiac stem cell transplantation. **Methods** Thirty mice were randomly divided into 3 groups, 10 in each group, i.e., the high dose DI group (at the daily dose of 5 g/kg), the low dose DI group (at the daily dose of 0.5 g/kg), and the model control group. The AMI model was constructed by surgical ligation of the left anterior descending artery, and 2×10^6 – 3×10^6 cardiac stem cells *in vitro* cultured were injected to the peripheral infarcted zone immediately after successful modeling. All mice were administered with DI by gastrogavage one week before myocardial infarction (MI) and one week after MI. Mice were sacrificed one week after MI. Immunostaining was performed. The microvessel density (MVD) was detected using CD31. The cell proliferation was detected using Ki67. The myocardial fibrosis degree was detected using Masson staining. The cell apoptosis of peripheral in-

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81200148); 江苏省卫生厅科技项目课题资助项目(No. H200220); 江苏省中医药科技项目(No. LZ11205)

作者单位: 1. 南京中医药大学中西医结合临床医学院心内科(南京 210008); 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院心内科(南京 210008); 3. 南京中医药大学第一临床医学院(南京 210046)

通讯作者: 施广飞, Tel: 13901599365, E-mail: 13901599365@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.11.1526

fracted zone was detected by TUNEL. Protein expressions of Akt and phospho-Akt were detected using Western blot. Results MVD and Ki67 positive cell number increased more in the high dose DI group than in the low dose DI group and the model control group ($P < 0.05$). The myocardial fibrosis degree and the cell apoptosis of peripheral infarcted zone significantly decreased in the high dose DI group than in the low dose DI group and the model control group ($P < 0.05$). The phospho-Akt expression level significantly increased in the high dose DI group than in the low dose DI group and the model control group ($P < 0.05$). Compared with the model control group, the total Akt level significantly increased in the high dose and low dose DI groups ($P < 0.05$). But there was no statistical difference the high dose DI group and the low dose DI group ($P > 0.05$). Conclusion Treating AMI by adult cardiac stem cell transplantation combined with DI could increase the MVD and cell proliferation, reduce cell apoptosis and fibrosis levels, thus improving the transplantation efficiency of adult cardiac stem cells.

KEYWORDS Danshen Injection; adult cardiac stem cell; acute myocardial infarction; stem cell transplantation

目前认为干细胞移植后的干细胞旁分泌功能是改善心功能的关键^[1]。旁分泌功能不仅改善了心肌梗死局部心脏微环境状态,而且能够促进心脏干细胞的增殖、分化。但是移植效率低下是一个尚未解决的问题。目前主要通过干细胞的基因修饰、干细胞的体外预处理等策略来改善干细胞的存活以及强化干细胞的旁分泌作用^[2]。本研究在给予急性心肌梗死模型小鼠心脏干细胞移植的同时,给予丹参注射液治疗,观察丹参注射液对急性心肌梗死环境下心脏干细胞移植的影响。

材料与方法

1 动物 SPF 级 C57/BL6 小鼠,雌性,共 30 只,4~6 周,体重(20 ± 1.5)g,购自南京大学模式动物研究所,动物许可证号:2012A032。本研究遵循美国国家卫生机构发布的《实验动物保护和应用指南》(NIH Publication No. 85-23, 1996 年修订)。

2 药物、试剂与仪器 丹参注射液(杭州正大青春宝药业公司,生产批号:1108032,每支 10 mL,约相当于生药丹参 1.5 g);组织蛋白裂解液(碧云天公司,生产批号:P0013B);蛋白酶抑制剂(美国 Roche 公司,生产批号:981532);BCA 蛋白定量试剂盒(美国 Pierce 公司,生产批号:23225);化学发光试剂盒(美国 Amersham 公司,生产批号:Amer-RPN2209);大鼠抗小鼠 CD31 抗体(美国 Abcam 公司,生产批号:ab7388);小鼠 Akt 单克隆抗体(美国 Abcam 公司,生产批号:ab124341);兔抗小鼠 p-Akt 抗体(美国 Abcam 公司,生产批号:ab66138);大鼠抗小鼠 Ki 67 抗体(美国 Abcam 公司,生产批号:ab156956);小鼠单克隆 GAPDH 抗体(美国 Abcam

公司,生产批号:ab8245);兔抗小鼠 α -actin 抗体(美国 Molecular Probes 公司,生产批号:PAR8189);TUNEL 试剂盒(美国 Promega 公司,生产批号:G7130);抗体稀释液(美国 Zymed 公司,生产批号:00-3118);Cardiac Stem Cell Isolation Kit 试剂盒(Cat SCR061, 美国 Millipore 公司)。

3 分组 30 只小鼠随机分为模型对照组、丹参注射液高剂量[5 g/(kg·d)]及低剂量[0.5 g/(kg·d)]组[分别相当于成人剂量 0.560、0.056 g/(kg·d)](剂量的制定参考文献[3]),每组 10 只。3 组小鼠分别使用磷酸缓冲盐溶液(PBS)、高剂量丹参注射液和低剂量丹参注射液灌胃 1 周后建立心肌梗死模型,即刻心肌内注射干细胞,干细胞移植后继续灌胃 1 周,处死动物。

4 小鼠心脏成体干细胞分离培养 从小鼠心脏分离培养成体心脏干细胞,主要采用 Cardiac Stem Cell Isolation Kit 试剂盒(美国 Millipore 公司),步骤如下:雌性 5~6 周 C57/BL6 SPF 小鼠,脱颈处死后,剪取心室部分,剪成 1 mm³ 大小组织块,Cardiac Isolation Buffer 反复洗涤后,加入 6 mL Cardiac Dissociation Buffer,150 r/min,37℃ 孵育 45 min,待组织完全疏松后转入 50 mL 装有 Cardiac Maintenance Buffer 的离心管,接入 Filtration Unit Invert 负压过滤;过滤所得细胞 300 g 离心 5 min,弃上清液,Cardiac Maintenance Buffer 重悬后转入新的 15 mL 离心管,加入 Cardiac Gradient Solution 1 混匀后轻轻加入 Cardiac Gradient Solution 2,1 500 g 密度梯度离心 10 min;离心后上清液中即含有分离的心脏成体干细胞,采用 Cardiac Maintenance Buffer 洗涤并重悬细胞,计数后置于 37℃、5% CO₂ 培养箱

中培养,2~3 天更换培养基,常规 1:3 传代培养。

5 小鼠心肌梗死模型构建及细胞移植 参考文献[4-6],采用开胸结扎冠状动脉左前降支的方法构建小鼠心肌梗死模型。腹腔注射氯胺酮(50 mg/kg)和地西泮(5 mg/kg)麻醉后,在左心耳下缘水平,采用 7-0 带针缝合线穿过一小束心肌后结扎。心肌梗死后可见局部心肌变白,心电图可见对应导联 ST 段抬高。心肌梗死模型构建成功后,参考文献[7-9]进行即刻心肌内注射干细胞。移植干细胞量约为 $2 \times 10^6 \sim 3 \times 10^6$ 个,悬浮于 25 μ L PBS 中,分 3~4 个点注射于梗死周围区域。

6 观察指标及方法

6.1 CD31 染色观察毛细血管密度 采用 CD31 染色观察毛细血管密度,一抗为大鼠抗小鼠 CD31 抗体 1:200,二抗为 TRITC 标记的山羊抗大鼠 IgG;4',6 二脒基-2-苯吡啶盐酸(DAPI)染核;荧光显微镜观察进行微血管密度计数。计数随机 10 个视野的毛细血管密度平均值作为统计值。

6.2 Ki 67 染色观察细胞增殖情况 采用 Ki 67 染色观察细胞增殖,一抗为大鼠抗小鼠 Ki 67 抗体 1:800 及兔抗小鼠 α -actin 抗体 1:800;二抗为 FITC 标记的山羊抗大鼠 IgG、PE 标记的山羊抗兔 IgG;DAPI 染核;荧光显微镜观察。普通的细胞核染成蓝色,增殖的细胞核染成绿色,心肌组织染成红色。计数随机 10 个视野的 Ki67 阳性细胞数平均值作为统计值。

6.3 Masson 染色观察梗死周围区域细胞间质纤维化程度 采用 Masson 染色观察间质纤维化程度,由本院病理科完成。染色后在光学显微镜下,每张切片随机选取 5 个视野进行拍照,正常心肌组织染成红色,纤维化的胶原组织染成绿色。纤维化程度 = (胶原面积/该视野组织总面积) $\times 100\%$ 。

6.4 TdT 介导的 dUTP 缺口末端标记技术(TUNEL 法)染色观察心肌梗死周围区域细胞凋亡 采用 TUNEL 法进行心脏原位凋亡的检测。实验步骤根据试剂盒操作指南进行。普通的细胞核染成蓝色,凋亡的细胞核染成棕色,计数随机 10 个视野的 TUNEL 阳性细胞数平均值作为凋亡细胞统计值。

6.5 Western blot 法检测磷酸化 Akt 以及总 Akt 蛋白表达 采用含蛋白酶抑制剂的组织裂解液(按每 100 mg 组织加入 60 μ L 裂解液)裂解蛋白。蛋白定量采用 Pierce 公司的试剂盒测定。SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白转膜后,一抗孵育 4 h,二抗孵育 2 h。曝光并扫描胶片,分析目标条带的光密度值(OD),以 GADPH 作为内参,测定磷酸化 Akt 及

总 Akt。
7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 ANOVA 检验,组间两两比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组毛细血管密度比较(图 1,表 1) 采用 CD31 染色检测梗死周围区域毛细血管密度,结果显示,与模型对照组比较,丹参注射液高、低剂量组新生毛细血管密度明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中,丹参注射液高剂量组较低剂量组升高更为显著($P < 0.05$)。

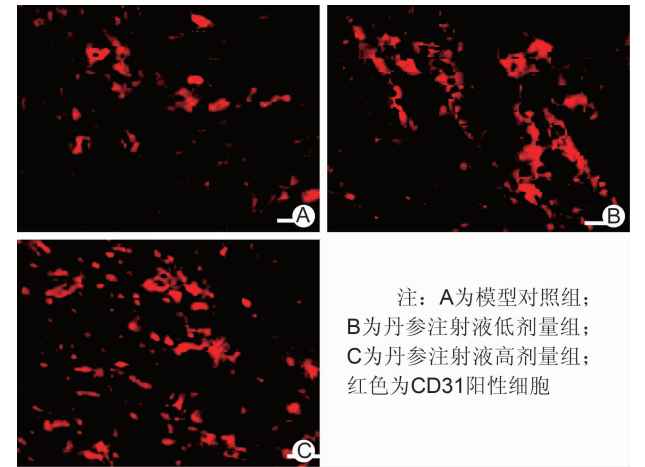


图 1 各组毛细血管密度比较 (CD31 染色, $\times 200$)

表 1 各组病理学结果比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	n	微血管密度 (/视野)	Ki 67 阳性 细胞数(/视野)	组织纤维化 程度(%)	TUNEL 阳性 细胞值(/视野)
模型对照	10	30.86 $\pm$ 3.03	4.0 $\pm$ 0.4	33.25 $\pm$ 0.35	3.5 $\pm$ 0.3
丹参注射液低剂量	10	51.72 $\pm$ 2.32 *	4.7 $\pm$ 0.3	32.68 $\pm$ 0.71	2.5 $\pm$ 0.3 *
丹参注射液高剂量	10	60.57 $\pm$ 2.38 * [△]	6.0 $\pm$ 0.4 * [△]	28.90 $\pm$ 0.76 * [△]	1.0 $\pm$ 0.4 * [△]

注:与模型对照组比较,* $P < 0.05$;与丹参注射液低剂量组比较,[△] $P < 0.05$

2 各组心肌梗死周围区域的细胞核增殖情况比较(图 2,表 1) 采用 Ki67 染色检测心肌梗死周围区域的细胞增殖情况,结果显示,丹参注射液高剂量组细胞核增殖较丹参注射液低剂量组及模型对照组增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。丹参注射液低剂量组与模型对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 各组心肌梗死周围区域的组织纤维化程度比较(图 3,表 1) 采用 Masson 染色检测心肌梗死周围区域的组织纤维化程度,结果显示,丹参注射液高剂

量组心肌梗死周围区域的组织纤维化程度较丹参注射液低剂量组以及模型对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。丹参注射液低剂量组与模型对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

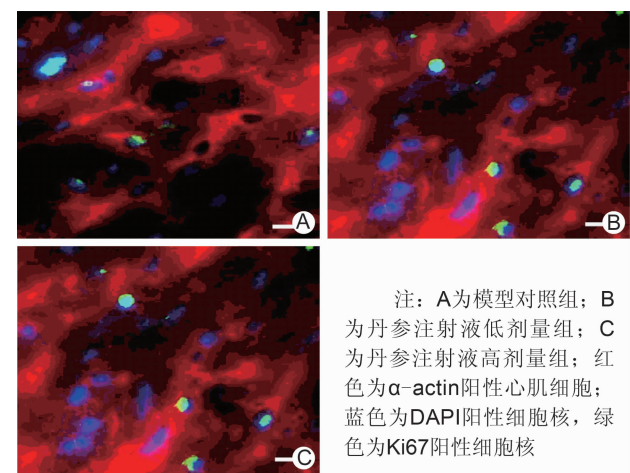


图2 各组心肌梗死周围区域的细胞增殖情况比较 (Ki67 染色, ×400)

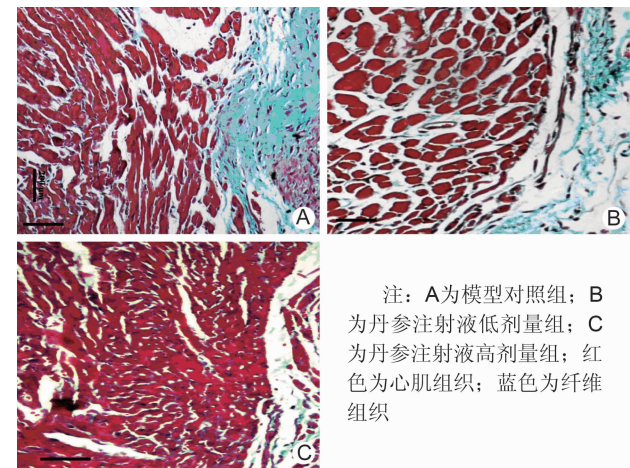


图3 各组心肌梗死周围区域的组织纤维化程度比较 (Masson 染色, ×400)

4 各组心肌梗死周围区域的细胞凋亡情况比较 (图4,表1) 采用 TUNEL 原位细胞凋亡法检测心肌梗死周围区域的细胞凋亡情况,结果显示,与模型对照组比较,丹参注射液高、低剂量组心肌梗死周围区域的细胞凋亡明显减少,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);其中,丹参注射液高剂量组较低剂量组减少更为显著 ($P < 0.05$)。

5 各组磷酸化 Akt 及总 Akt 蛋白表达比较 (图5,表2) 采用 Western blot 方法检测 3 组总 Akt 与磷酸化 Akt 蛋白表达情况,结果显示,与模型对照组

比较,丹参注射液高、低剂量组磷酸化 Akt 及总 Akt 蛋白表达均明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);其中,丹参注射液高剂量组磷酸化 Akt 蛋白表达较低剂量组降低更为显著 ($P < 0.05$),但丹参注射液高剂量组总 Akt 蛋白表达水平与低剂量组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

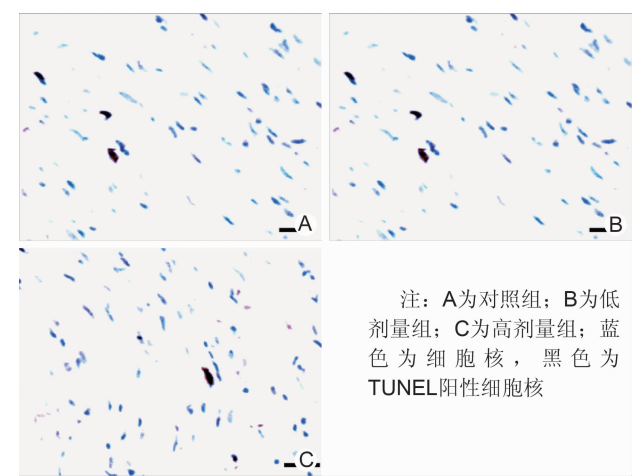
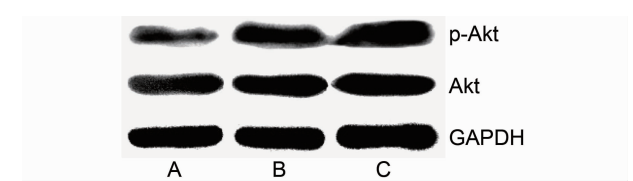


图4 各组心肌梗死周围区域的细胞凋亡情况比较 (TUNEL 法, ×200)



注:A 为模型对照组;B 为丹参注射液低剂量组;C 为丹参注射液高剂量组

图5 各组磷酸化 Akt 及总 Akt 蛋白表达比较

表2 各组磷酸化 Akt 及总 Akt 蛋白表达比较 (OD, $\bar{x} \pm s$)				
组别	n	磷酸化 Akt	总 Akt	
模型对照	10	0.63 ± 0.02	0.93 ± 0.07	
丹参注射液高剂量	10	0.84 ± 0.01 * Δ	1.38 ± 0.03 *	
丹参注射液低剂量	10	0.74 ± 0.02 *	1.24 ± 0.07 *	

注:与模型对照组比较,* $P < 0.05$;与丹参注射液低剂量组比较,Δ $P < 0.05$

讨 论

研究显示干细胞移植可以改善心室功能,目前认为其机制主要依赖干细胞的旁分泌功能^[10-12],移植后的干细胞分泌大量活性细胞因子,促进心肌或血管新生,另一方面促进内源性心脏干细胞增殖、分化,改善其生存和功能状态^[13]。但干细胞移植始终面临着一个移植效率低下的问题^[14-16]。移植于干细胞约 90%

在移植 1 周内死亡。其影响因素有:(1)急性心肌梗死后局部微环境缺血、缺氧、炎症反应促进干细胞凋亡;(2)受损的毛细血管结构不能有效支持心脏干细胞的增殖、分化;(3)心肌梗死后细胞外基质中纤维增生,妨碍干细胞旁分泌作用,阻碍了干细胞向梗死区域的迁移。

为了改善干细胞的移植效率,常常采用的策略是:(1)改良梗死后心脏微环境,促进血管生成,减少瘢痕形成,从外部改善心脏干细胞的存活率和功能状态;(2)加强对心脏干细胞的调控,应用生长因子、细胞因子、药物或基因修饰心脏干细胞^[17-19],提高心脏干细胞存活,增进其增殖、分化及旁分泌作用。丹参(*Radix Salviae Miltiorrhizae*)是唇形科植物丹参(*Salvia Miltiorrhiza* Bunge)的干燥根及根茎。最早的记载见于《神农本草经》、《吴普本草》等古本草专著。《中华人民共和国药典》归纳其功效为:“祛瘀止痛,活血通经,清心除烦”。

CD31 是一种在血小板表面内皮细胞上的膜糖蛋白,能够反映组织新生血管情况。本研究发现,心脏干细胞和丹参注射液联合治疗后,梗死周围区域的血管新生增多。Ki67 是一种与细胞有丝分裂以及细胞增殖密切相关的核抗原,仅在周期性增生的细胞核中表达,是细胞增殖的重要标记物。本研究结果提示丹参注射液高剂量组可以增加 Ki67 阳性细胞数量,促进细胞核的增殖。Masson 胶原纤维染色法可以判断心肌坏死后产生纤维结缔组织的情况,本实验提示丹参注射液高剂量组可以减少纤维结缔组织的形成,避免心脏干细胞之间、心脏干细胞和心肌组织之间旁分泌的联系以及心脏干细胞向梗死区域移动存在阻碍。TUNEL 用来检测组织细胞在凋亡早期过程中细胞核 DNA 的断裂情况,能够特异、准确地定位正在凋亡的细胞,本研究显示心脏干细胞移植联合丹参注射液应用后细胞凋亡减少。Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,激活后可以抑制细胞凋亡,促进细胞增殖、生长及存活^[20-23],提示联合应用丹参注射液及心脏干细胞移植后,Akt 的表达增加,提示丹参注射液可能通过激活 Akt 通路发挥作用。

综上所述,在应用心脏干细胞移植治疗急性心肌梗死时,联合应用丹参注射液,可以改善心脏干细胞旁分泌功能和移植的微环境,从而最终改善心脏干细胞的移植效率。

参 考 文 献

- [1] Gnecci M, Zhang Z, Ni A, et al. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy [J]. *Circ Res*, 2008, 103(11): 1204-1219.
- [2] 裴志勇,赵玉生. 干细胞移植改善心功能的旁分泌机制及治疗策略 [J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(4): 380-384.
- [3] 余洪松,凌琳,谢峻,等. 丹参注射液对小鼠体外心肌细胞的影响 [J]. *医药导报*, 2013, 32(2): 168-170.
- [4] 卢晓梅,王巍,杜莉莉,等. 冠状动脉结扎法建立小鼠心肌梗死模型的病理及心功能变化观察 [J]. *中国医科大学学报*, 2006, 35(1): 13-14.
- [5] 云伟,于艳秋,卢晓梅,等. 成功建立小鼠心肌梗死模型的探讨 [J]. *中国医科大学学报*, 2007, 36(6): 631-633.
- [6] 尉新华,范慧敏,李铁岩,等. 小鼠心肌梗死模型的建立和无创评价方法 [J]. *同济大学学报*, 2011, 32(5): 20-22.
- [7] 钱海燕,杨跃进. 干细胞心肌再生的移植路径研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2006, 27(4): 449-453.
- [8] 张治,诸葛紫,朱彦琪,等. 裸鼠心梗模型及外周血干细胞移植模型的建立 [J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(7): 1454-1456.
- [9] 黎叶飞,盛祖龙,姚玉宇,等. 两种骨髓间充质干细胞移植途径治疗急性心肌梗死的比较 [J]. *东南大学学报*, 2011, 30(5): 687-691.
- [10] Haider HK, Ye L, Jiang SJ, et al. Angiomyogenesis for cardiac repair using human myoblasts as carriers of human vascular endothelial growth factor [J]. *J Mol Med*, 2004, 82(8): 539-549.
- [11] Wang JS, Shum TD, Galipeau J, et al. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: feasibility and clinical advantages [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 120(5): 999-1006.
- [12] Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms [J]. *Circulation*, 2004, 109(12): 1543-1549.
- [13] Schinkothevbrk T, Bloch W, Schmidt A. *In vitro* secreting profile of human mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2008, 17(1): 199-206.
- [14] Belema-Bedada F, Uchida S, Martire A, et al. Efficient homing of multipotent adult mesenchymal stem cells depends on front-mediated clustering of CCR2 [J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(6): 566-575.
- [15] Muller-Ehmsen J, Krausgrill B, Burst V, et al. Effective engraftment but poor mid-term persistence of mononuclear and mesenchymal bone marrow cells in acute and chronic rat myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 41(5): 876-884.

- [16] Robey TE, Saiget MK, Reinecke H, et al. Systems approaches to preventing transplanted cell death in cardiac repair [J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 45(4): 567–581.
- [17] Suuronen EJ, Prive J, Veinot JP, et al. Comparative effects of mesenchymal progenitor cells, endothelial progenitor cells, or their combination on myocardial infarct regeneration and cardiac function [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 134(50): 1249–1258.
- [18] Yang YJ, Qian HY, Huang J, et al. Atrovastatin treatment improves survival and effects of implanted mesenchymal stem cells in post-infarct swine hearts [J]. Eur Heart J, 2008, 29(12): 1578–1590.
- [19] Qian HY, Yang YJ, Huang J, et al. Effects of Tongxinluo-facilitated cellular cardiomyoplasty with autologous bone marrow-mesenchymal stem cells on post-infarct swine hearts [J]. Chin Med J, 2007, 120(16): 1416–1425.
- [20] Matsui T, Tao J, Monte F, et al. Akt activation preserves cardiac function and prevents injury after transient cardiac ischemia *in vivo* [J]. Circulation, 2001, 104(3): 330–335.
- [21] Condorelli G, Drusco A, Stassi G, et al. Akt induces enhanced myocardial contractility and cell size *in vivo* transgenic mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(19): 12333–12338.
- [22] Gneccchi M, He H, Melo LG, et al. Early beneficial effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells over-expressing Akt on cardiac metabolism after myocardial infarction [J]. Stem Cells, 2009, 27(4): 971–979.
- [23] Mangi AA, Noiseux N, Kong D, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts [J]. Nat Med, 2003, 9(9): 1195–1201.

(收稿:2012-08-20 修回:2013-07-22)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2014 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2003—2012 年连续 10 年被评为“百种中国杰出学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”。并被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引(MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:25.00 元/期。全年定价:300.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发行,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail:cjim@cjim.cn;网址:http://www.cjim.cn。