

叶酸受体在血液肿瘤细胞株的表达及叶酸-聚乙烯亚胺共聚物的制备

韩新爱¹, 曾慧兰¹, 古晨², 蒋建伟³, 钟启¹, 朱海扬⁴

(1. 暨南大学附属第一医院 血液科, 广东 广州 510630; 2. 中山大学医学院 临床医学系, 广东 广州 510089;
3. 暨南大学医学院 生化教研室, 广东 广州 510632; 4. 嘉应学院医学院 药理教研室, 广东 梅州 514031)

[摘要] 目的: 研究叶酸受体(folate receptor, FR)在血液肿瘤细胞表达的特点, 合成叶酸-聚乙烯亚胺(FA-PEI)聚合物, 探讨其作为靶向性基因输送载体的可行性。方法: 用实时荧光定量PCR(real time PCR)法检测 α 、 β 、 γ 3种FR在血液肿瘤细胞 K562、K562/A02、U266 细胞株上的表达; 利用叶酸(FA)活性酯在微碱性条件下与聚乙烯亚胺(polyethylenimine, PEI)的支链氨基反应, 合成FA-PEI共聚物; 用葡聚糖凝胶柱G-25分离、纯化; 用紫外分光光度计波长扫描法及氢核磁共振(¹H NMR)法验证交联是否成功。结果: α 、 β 、 γ 3种FR在K562、K562/A02、U266 3种细胞株上均表达, 其中, α -FR的表达占优势, 较 β -FR和 γ -FR表达量高; 紫外分光光度计扫描图谱在365 nm处出现叶酸的吸收峰; 核磁共振(¹H NMR)示: 在2.5~3.2处出现PEI亚甲基质子的特征性化学位移, 在6.5~9.0处出现叶酸芳香质子的特征性氢信号。结论: FR在K562、K562/A02、U266 3种细胞株上均有较高表达; FA-PEI偶联成功, 为其作为血液肿瘤治疗中1种潜在的靶向性基因输送载体提供了依据。

[关键词] 叶酸受体; 叶酸-聚乙烯亚胺共聚物; K562细胞; K562/A02细胞; U266细胞

[中图分类号] R733.3; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1000-9965(2009)06-0658-06

Expressions of folate receptor in hematology malignant cell lines and synthesis of folate-polyethylenimine

HAN Xin-ai¹, ZENG Hui-lan¹, GU Chen², JIANG Jian-Wei³, ZHONG Qi¹, ZHU Hai-yang⁴

(1. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 516030, China;

2. Department of Clinical Medicine, Medical College, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510089, China;

3. Department of Biochemistry, Medical college, Jinan University, Guangzhou 510632, China;

4. Department of Pharmacology, Medical college, Jiaying college, Meizhou 514031, China)

[Abstract] **Aim:** Examining the expression patterns folate receptor in hematology malignant cell lines and synthesis a new potential targeted gene carrier vector folate-polyethylenimine. **Methods:** ①Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression patterns of folate receptor in three kinds of hematology tumor cell lines. ② The activated folate (N-hydroxysuccinimide ester of folic acid) was conjugated to the surface of PEI via the branched amino groups. Then the FA-PEI copolymer was purified

[收稿日期] 2009-05-21

[基金项目] 广东省自然科学基金博士启动基金项目(06300580); 广州市番禺区科技计划(2008-z-64-1)

[作者简介] 韩新爱(1981-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 血液肿瘤的靶向治疗

通讯作者: 曾慧兰, 女, 副教授, 副主任医师, 博士, 硕士生导师, Tel: 020-38688112, E-mail: thlz@jnu.edu.cn

with Sephadex G-25 column and completely separated from unreacted folate. Folate-polyethylenimine was determined by ultraviolet (UV) spectrophotometric analysis and hydrogen nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H NMR). **Results:** ① Three patterns of folate receptor α 、 β 、 γ were expressed in hematology tumor cell lines K562、K562/A02、U266 and the expression levels of α -FR was significantly higher than those of β -FR and γ -FR. Thus the expression of α -FR was dominant. ② Ultraviolet (UV) spectrophotometric analysis found that the isolated sample displays the characteristic absorption peak of folate in 365 nm. ③ ^1H NMR test showed that the characteristic chemical shifts of methylene proton was in 2.5 ~ 3.2 and the characteristic aromatic hydrogen proton signal of folic acid was in 6.5 ~ 9.0. **Conclusions:** ① the expression levels of α -FR was higher than those of β -FR and γ -FR in the three hematology tumor cell lines. ② The successful coupling of FA-PEI can be used as a potential targeted gene delivery vector and providing evidence in the treatment of hematology tumor.

[Key words] folate receptor; FA-PEI copolymer; K562 cell; K562/A02 cell; U266 cell

叶酸受体(folate receptor, FR)在正常组织表达高度保守,而在大部分恶性肿瘤中高度表达,有时可比正常组织高出100~300倍^[1-2]。FR的主要功能是通过内吞途径将叶酸(FA)及其衍生物带入细胞。聚乙烯亚胺(PEI)是一种常用的阳离子转染试剂,在体内外都表现出较高的转染效率^[3]。PEI可质子化生成正电荷的氨基,与DNA上的磷酸根结合,形成纳米级的PEI/DNA复合物,基因转染时,带正电荷的PEI/DNA复合物易被带负电荷的细胞膜吸引并被吞噬。在体内应用时,存在缺乏靶向性,容易清除,起效时间短的问题。可利用叶酸受体在正常细胞和肿瘤细胞表达的差异,用叶酸修饰PEI,使PEI具有导向癌细胞的靶向性,通过受体介导的胞吞作用进入细胞。本文进行FA-PEI共聚物的合成分离纯化及其结构的鉴定的实验研究,并检测FR在慢性粒细胞白血病细胞系K562细胞、人慢性粒细胞白血病耐阿霉素细胞系K562/A02细胞和人骨髓瘤细胞系U266细胞株上的表达,旨在为FA-PEI靶向血液肿瘤的基因治疗提供理论依据。

1 仪器、材料与方法

1.1 仪器与材料

(1)主要仪器 核酸蛋白检测仪,紫外分光光度计,氢核磁共振谱仪,美国ABI 3900台式高通量DNA合成仪,科大创新HC-3018R高速冷冻离心机,荧光定量PCR仪(美国ABI公司)ABI 9700 PCR仪,ABI 7500全自动荧光定量PCR仪。

(2)材料 ①试剂 聚乙烯亚胺(PEI Mw 25 ku,无水,支链型,Adrich-Sigma公司),二环己基碳二亚胺(DCC, Mw 206, Adrich-Sigma公司),N-羟基琥珀酰亚胺(NHS, Mw 115, Adrich-Sigma公司),叶酸(FA Mw 441, Adrich-Sigma公司),葡聚糖凝胶(G-25 Sephadex, Alfa Aesar),实时荧光定量所需主要试剂:Trizol, 5×逆转录buffer, 5×SYBR Green I PCR buffer, dNTPs, MMLV, Taq酶。②细胞系 人慢性粒细胞白血病细胞系K562细胞(本实验室保存),人慢性粒细胞白血病耐阿霉素细胞系K562/A02细胞(由中山大学肿瘤医院朱孝峰教授惠赠)和人骨髓瘤细胞系U266细胞(由暨南大学生命与健康研究院惠赠)。K562细胞用DMEM/F12培养液(Gibco)+体积分数10%新生牛血清(杭州四季青公司)培养基,K562/A02细胞用RPMI-1640培养液(Gibco公司)+体积分数15%胎牛血清(杭州四季青公司)培养基,U266细胞用RPMI-1640培养液(Gibco公司)+体积分数10%胎牛血清(Gibco公司)培养基。

1.2 方法

(1) Real time PCR法检测3种细胞株K562、K562/A02、U266 FR- α 、 β 、 γ mRNA的表达 引物设计合成Primer express 2.0软件设计引物,由达安临床医学检验中心合成,序列如下:1.1. Sequence Name: H-FR-alpha(扩增片段长度101 bp) Forward Primer: 5'-GCC AGG AAG CCC ATA AGG AT-3' Reverse Primer: 5'-GGT GTC CTG GAT GAA ATG CC-

3' 1.2. Sequence Name: H-FR-beta (扩增片段长度 102 bp) Forward Primer: 5'-ACC TCC CAC ACG TGC AAG AG-3' Reverse Primer: 5'-GTA GGA CTC AAA GGT GCG GC-3' 1.3. Sequence Name: H-FR-gama (扩增片段长度 101 bp) Forward Primer: 5'-AGG ACG AGC TGT ATG GCC AG-3' Reverse Primer: 5'-GTT GTA CAG GCG GGA GGT GT-3' 1.4. Sequence Name: H- β -ACTIN (扩增片段长度 106 bp) Forward Primer: 5'-GCA TGG GTC AGA AGG ATT CCT-3' Reverse Primer: 5'-TCG TCC CAG TTG GTG ACG AT-3'.

(2)总 RNA 抽提及逆转录反应 取一定量的细胞,采用 Trizol 试剂一步法提取总 RNA。经紫外分光光度计(德国 Eppendorf 公司)检测纯度与含量后,取总 RNA 1 μ g,保存备用。若长期保存,加入 2.5 倍体积乙醇,置 -80°C 保存。取 4 μ L RNA 模板做逆转录反应,仪器为 ABI 9700 仪(美国 ABI 公司),20 μ L 的反应体系含 $5 \times$ 逆转录 buffer 4 μ L,下游引物(10 $\mu\text{mol}/\mu\text{L}$) 0.4 μ L, dNTP (10 mmol/L) 0.5 μ L, MMLV (200 U/ μ L) 1 μ L, DEPC 水 10.1 μ L, RNA 模板 4 μ L。反应条件: 37°C 1 h, 然后 95°C 3 min。

(3)荧光定量 PCR 反应 阳性标准品及其梯度的制备:(标准曲线定量法)阳性标准品的制备:预试验 PCR 扩增的阳性产物经过 2% 低熔点琼脂糖凝胶电泳(含溴乙啶,用 TAE 缓冲液配制),在长波紫外下,割下目的条带。用回收试剂盒(QIAquick Gel Extraction Kit)回收纯化。测定 $A_{260}/280 > 1.8$,表明纯度合格。用 A_{260} 测定值和片段长度数据换算出浓度(copy/ μ L),即为阳性标准品。阳性标准品梯度的制备:取阳性标准品 5 μ L 按 10 倍稀释(加水 45 μ L 并充分混匀),依次稀释下去,制备成阳性定量标准品梯度,倍比稀释一定要准确,否则影响定量结果。每次上机必须新鲜配制阳性定量标准品梯度,正式上机时以包含所有样本的 5 个梯度上机即可。阴性质控标准品采用灭菌双蒸水。待测样本和阳性标准品按以下反应体系进行: $5 \times$ SYBR Green I PCR buffer 10 μ L, 上游引物 F (10 $\mu\text{mol}/\mu\text{L}$) 1 μ L, 下游引物 R (10 $\mu\text{mol}/\mu\text{L}$) 1 μ L, dNTPs (10 mmol/L) 1 μ L, Taq 酶 (3 U/ μ L) 1 μ L, cDNA 或阳性标准品 5

μ L, ddH₂O 31 μ L, 总体积: 50 μ L。PCR buffer 成分: 10 mmol/L Tris-HCl (pH 8.0), 50 mmol/L KCl, 2 mmol/L MgCl₂。反应条件: 93°C 3 min, 然后 93°C 30 s, 55°C 45 s, 共 40 循环。每次同时制作标准曲线并测定阳性对照。每个样本不同基因的检测重复 3 次($n=3$)。

1.3 叶酸-聚乙烯亚胺共聚物的制备及鉴定

(1)FA-PEI 共聚物的合成 分离 FA 溶于微碱性溶液中,末端羧基在适量二环己基碳二亚胺(DCC)、N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)活化下得反应活性很高的酯基,与支化 PEI 很容易发生氨解反应制得 FA-PEI 共聚物。主要步骤:①35 mgFA 溶于 10 mL PBS (pH 7.2~7.4) 中,加 DDC 和 NHS 适量,室温下磁力搅拌仪搅拌约 12 h 活化叶酸;②加入适量 PEI (10 g/L),室温下磁力搅拌仪搅拌约 12 h;③将混合物用葡聚糖凝胶柱 G-25 进行分离,收集先流出的第一个峰,冷冻干燥保存。

(2)FA-PEI 共聚物的鉴定 紫外分光光度计波长扫描法检测分离物:将适量冷冻干燥的分离物、叶酸、聚乙烯亚胺用三蒸水溶解后,用分光光度计扫描样品在 200~800 nm 波长范围内的吸收。氢核磁共振(^1H NMR)测试:将适量的冷冻干燥分离物用三蒸水溶解,进行 ^1H NMR 测试。

1.4 统计学方法

SPSS 13.0 统计软件处理数据,采用完全随机设计资料的方差分析(one-way ANOVA)分析组间差异的显著性。

2 结果

2.1 实时荧光定量实验数据统计

荧光定量仪 ABI 7500 全自动荧光定量 PCR 仪反应结束后,由电脑自动分析并计算结果。结果按表格中 Quantity 列下的数值(即拷贝数)分析,用 B 表示,即 $B = \text{拷贝数}/\mu\text{L cDNA}$ 。考虑到各个样本总 RNA 浓度的差异,最终计算结果按下列公式换算: $A = B(\text{目的基因}) \div B(\text{内参基因 } \beta\text{-ACTIN})$ 。

用目的基因与内参基因的拷贝数相比计算出 A 值进行相对定量,并用统计分析发现:3 种 FR 在这 3 种细胞株上均有表达,而 α -FR 较 β -FR 和 γ -FR 表达量高,在这三型中占优势。见表 1、表 2。

表 1 3 种细胞株上 FR mRNA 的表达(拷贝数/ μL cDNA)

细胞株	<i>n</i>	β -ACTIN	α -FR	β -FR	γ -FR
U266 细胞	3	$(2.61 \pm 0.32) \times 10^7$	$(12.4 \pm 0.12) \times 10^5$	$(36.9 \pm 0.25) \times 10^3$	$(9.62 \pm 0.32) \times 10^5$
K562 细胞	3	$(3.02 \pm 0.25) \times 10^7$	$(6.23 \pm 0.20) \times 10^5$	$(8.44 \pm 0.32) \times 10^3$	$(5.05 \pm 0.35) \times 10^5$
K562/A02 细胞	3	$(3.59 \pm 0.30) \times 10^7$	$(3.34 \pm 0.15) \times 10^5$	$(7.94 \pm 0.44) \times 10^3$	$(7.33 \pm 0.28) \times 10^5$

表 2 3 种细胞株上 FR mRNA 的表达¹⁾²⁾

细胞株	α -FR	β -FR	γ -FR
K562 细胞	2.06×10^{-2}	2.79×10^{-4}	1.67×10^{-2}
K562/A02 细胞	0.93×10^{-2}	2.21×10^{-4}	2.04×10^{-2}
U266 细胞	0.48×10^{-1}	1.41×10^{-3}	3.69×10^{-2}

1)*n*=3 同一细胞株检测基因 α -FR、 β -FR、 γ -FR 的拷贝数与内参基因相比差异有统计学意义($P<0.01$),且同一细胞株检测基因 β -FR、 γ -FR 的拷贝数与 α -FR 基因的拷贝数相比亦有统计学意义($P<0.01$); 2)(用 *A* 值表示, $A = B(\text{目的基因}) \div B(\text{内参基因})$)

2.2 紫外分光光度波长扫描法检测分离物

根据药典 FA 在 $(256 \pm 1) \text{ nm}$ 、 $(283 \pm 2) \text{ nm}$ 、

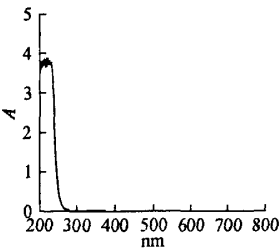


图 1 PEI 样品

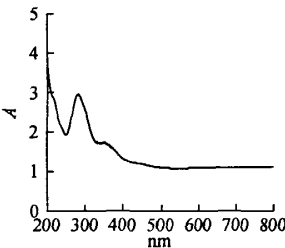


图 2 叶酸样品

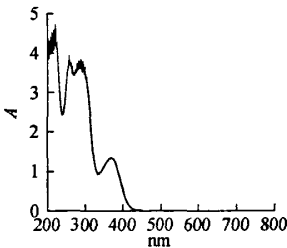


图 3 分离物样品

$(365 \pm 4) \text{ nm}$ 处有最大吸收, PEI 在 250 nm 左右有紫外吸收,但在 365 nm 处无吸收。分光光度计波长扫描图谱见图 1-3。

分光光度计波长扫描结果显示:分离物样品在 365 nm 处出现叶酸特征性的吸收峰。

2.3 氢核磁共振谱(^1H NMR)检测

将适量的冷冻干燥分离物用三蒸水溶解,进行 ^1H NMR 测试(见图 4):发现在 $2.5 \sim 3.2$ 处显示 PEI 亚甲基质子特征的化学位移,在 $6.5 \sim 9.0$ 处显示叶酸芳香质子的特征性氢信号。

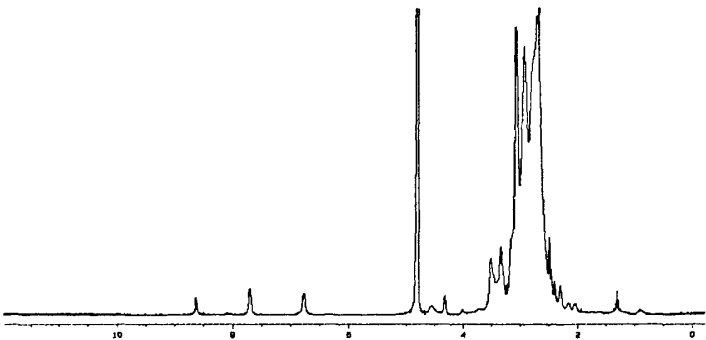


图 4 ^1H NMR 测试干燥分离物图谱

3 讨论

FR 是一种在肿瘤细胞膜表面高度表达的蛋白膜受体,已鉴定出 3 种叶酸受体异构体: α -FR、 β -FR、 γ -FR^[4]。据文献报道^[5] α -FR 在一些上皮细胞

系肿瘤,如卵巢癌、肾癌、子宫内膜癌、睾丸癌、脑瘤、肺腺癌等高水平表达; β -FR 在乳腺癌、脑瘤、睾丸癌、头颈部肿瘤、急性粒细胞白血病等高水平表达;

γ -FR 在组织中则难以检测。 α -FR、 β -FR 是通过糖基化磷脂酰肌醇(GPI)锚定在细胞膜上,而 γ -FR 缺乏修饰 GPI 羧基末端信号肽,是一种分泌型蛋白。 β -FR 在正常组织局限于胎盘和造血细胞,在髓系单核细胞系表达且在成熟的嗜中性粒细胞或被激活的单核细胞或巨噬细胞中升高^[6]。本研究结果显示:三型 FR 在 3 种细胞株上均有表达,以 α -FR 的表达占优势,较 β -FR 和 γ -FR 表达量显著增高。本实验中 β -FR 在 3 种细胞株上均表达,与文献报道基本相符,但 α -FR 在 3 种细胞株上亦高表达,且高于 β -FR、 γ -FR 两种亚型,与 α -FR 主要在上皮细胞系肿瘤表达的文献报道不一致。可能由于体外培养的肿瘤细胞株和生长在体内的细胞株并非完全相同,具有一定的差异,例如永生性,经过不断的传代细胞性状和遗传学有所改变引起。

在微碱性条件,FA 末端羧基在 DCC、NHS 催化下变成活性酯基,与支化 PEI 发生氨解反应,由此制得 FA-PEI 共聚物。反应混合物经分子筛(G-25 Sephadex)进行分离,根据 FA 和 PEI 在 254 nm 处均有紫外吸收,用核酸蛋白检测仪进行监测。由于 FA、DCC 及 NHS 相对分子质量小于 500,与 FA-PEI 的分子质量差距很大,小分子物质可完全分离出来。分光光度计波长扫描结果显示:第一峰的分离物样品在 365nm 处出现叶酸特征性的吸收峰,且较单纯叶酸的紫外吸光度值高。这是由于叶酸的水溶性较差,但 FA-PEI 共聚物的水溶性较好,故溶解浓度较高,吸光度值亦高。分离物样品的 ¹H NMR 测试图谱示:在 2.5~3.2 处显示 PEI 亚甲基质子特征的化学位移,在 6.5~9.0 处显示叶酸芳香质子的特征性氢信号。据上述检测结果可判断 FA 和 PEI 偶联成功。

基因治疗的关键是选择合适的载体,将基因靶向高效地递送到目标细胞内,使目的基因可控并有效表达。基因递送载体可分为病毒载体和非病毒载体,虽然病毒载体的递送效率高,但非病毒载体可克服病毒载体高免疫原性,诱发感染,致癌性等安全隐患。1955 年 BOUSSIF 等^[7]首先报道了用聚乙烯亚胺(PEI)作为非病毒载体。PEI 是目前研究最广泛的阳离子基因载体。与脂质体、聚左旋赖氨酸等非病毒载体相比,价格较低、毒性小、且粒径大小及表面电荷等可有化学反应控制,另外其

转染效率及体内转染的靶向性有可能更好^[8]。PEI 转染效率高跟其结构屈曲性,分子质量及其 N/P 比有关。随着分子质量的增加转染效率增强,但是毒性愈大^[9]。PEI 带有大量正电荷,导致了较大的毒性,且缺乏靶向性成为限制其在体内应用的重要因素^[2]。有研究报道^[10-12]将 FA 与聚乙烯亚胺-聚乙二醇(PEI-PEG)反应合成 FA-PEG-PEI,可有效复合 DNA,较单纯 PEI 具有高效性和靶向性,但是由于 FA-PEG-PEI 共聚物分子质量较大,具有较高的细胞毒性。本研究将叶酸与聚乙烯亚胺接枝反应制备的叶酸-聚乙烯亚胺(FA-PEI)共聚物较 FA-PEG-PEI 共聚物分子质量小,细胞毒性低,FA-PEI 共聚物带正电荷,可与 DNA 形成纳米级的 FA-PEI/DNA 复合物,以 FR 作为靶点将非特异性静电作用改变为特异性受体介导胞内摄取,具有靶向特异性,可提高转染效率和降低细胞毒性。亦有研究报道^[13]叶酸连接到聚乙二醇的末端制备的叶酸脂质体具有良好的主动靶向性,但是有关 FA-PEI 共聚物与叶酸脂质体的靶向性和细胞毒性比较未见报道。本研究结果显示叶酸受体在 3 种血液肿瘤细胞株高表达,提示 α -FR、 β -FR 可作为肿瘤靶向治疗的理想靶标,且正常的嗜中性粒细胞与急性粒细胞白血病上的 β -FR 由于翻译后修饰的不同,正常的嗜中性粒细胞上的 β -FR 不能与叶酸连接,提示以 FA-PEI 共聚物作为一种潜在的靶向性基因输送载体,向血液肿瘤细胞靶向输送基因治疗分子特异性较强^[6],可避免对正常造血细胞的损伤。下一步将探讨合适的 N/P 比值及满意的转染效率,观察 FA-PEI 共聚物结合目的治疗基因分子作用血液恶性细胞株的相关生物学功能影响及其作用机制。

[参考文献]

- [1] BUENO R, APPASANI K, MERCER H, et al. The alpha-folate receptor is highly activated in malignant pleural mesothelioma [J]. Thorac Car-diovasc Surg, 2001, 121 (2): 225-233.
- [2] ROSS J F, CHAUDHURI P K, RATNAM M J, et al. Differential regulation of folate receptor potential role in drug toxicity and folate homeostasis [J]. Cancer, 1994, 73(9): 2432-2443.
- [3] 张 璇, 潘仕荣. 聚乙二醇-聚乙烯亚胺共聚物介导

- 体外基因传递[J]. 中山大学学报:医学版,2007,28(2):131-136.
- [4] SUD M J, LEE R J. Targeted drug delivery via the folate receptor[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, 41(2):147-162.
- [5] 林凤云,朱照静. 叶酸受体介导的靶向给药研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2006,26(10):1281-1284.
- [6] REDD J A, ALLAGADDA V M, LEAMON C P, et al. Targeting therapeutic and imaging agents to folate receptor positive tumors[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2005, 6(2):131-150.
- [7] 傅晓源,张浩伟,谢 灏,等. 聚乙烯亚胺载基因纳米颗粒的制备及其相关特性的研究[J]. 中国现代医学杂志,2008,18(24):3570-3576.
- [8] 姚元虎,刘永彪,冯 永,等. 肿瘤细胞基因转导载体聚乙烯亚胺的合成及筛选[J]. 癌症,2007,26(7):790-794.
- [9] HUNTER A C. Molecular hurdles in polyfectin design and mechanistic background to polycation induced cytotoxicity[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(14):1523-1531.
- [10] SH K, JI H J, KYUNG C C, et al. Targeted-specific gene silencing by siRNA plasmid DNA complexed with folate-modified poly(ethylenimine) [J]. *Journal of Controlled Release*, 2005(104):223-212.
- [11] BING L, MING L H, ZHONG P X, et al. Synthesis and characterization of folate-PEG-grafted-hyperbranched-PEI for tumor-targeted gene delivery [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2008, 14(1):1-8.
- [12] CHUL C K, HOON J J, JUNG C H, et al. Folate receptor-mediated intracellular delivery of recombinant caspase-3 for inducing apoptosis[J]. *Controlled Release*, 2005, 108(1):121-131.
- [13] ALBERTO G, HILARY A S, AVIVA T, et al. Tumor cell targeting of liposome-entrapped drugs with phospholipid-anchored folic acid-PEG conjugates[J]. *Adva Drug Delivery Rev*, 2004, 56(8):1177-1192.
- [责任编辑:陈咏梅]

《暨南大学学报(自然科学与医学版)》

再次被收录为“中国科技论文统计源期刊”

再次入编《中文核心期刊要目总览》

“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”是中国科学技术信息研究所经过严格的定量和定性分析选取的各个学科的重要科技期刊。中国科技论文统计源期刊的论文构成了中国科技论文与引文数据库,该数据库的统计结果编入国家统计局和国家科学技术部编制的《中国科技统计年鉴》,统计结果被科技管理部门和学术界广泛采用。据中国科学技术信息研究所统计,2008年版收录中国科技论文统计源期刊共1765种。《暨南大学学报(自然科学与医学版)》2008年再次被收录为“中国科技论文统计源期刊”。

《中文核心期刊要目总览》是北京大学图书馆编委会依据文献计量学的原理和方法,采用定量评价和定性评价相结合的方法,从我国正在出版的中文期刊中评选出了1980余种核心期刊。定量评价指标体系包括被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标;定性评价则采用5500位学科专家定性评审。《暨南大学学报(自然科学与医学版)》入编《中文核心期刊要目总览》2008年版综合科学技术类的核心期刊,这是继2004年版《中文核心期刊要目总览》之后再次入选。

暨南大学学报编辑部通过不断努力,全面提升了期刊的竞争力和影响力。《暨南大学学报(自然科学与医学版)》再次被收录为“中国科技论文统计源期刊”和再次入编《中文核心期刊要目总览》,是对学报编辑部过去工作的肯定,今后我们将进一步发扬忠信笃敬、知行合一、自强不息、和而不同的暨南精神,把暨南大学学报办成更有影响力的知名学术期刊。

(暨南大学学报编辑部)