

丙泊酚对内毒素诱导内皮细胞通透性和细胞骨架的影响

高巨 招伟贤 周罗晶 刘东 曾邦雄 姚尚龙

【摘要】 目的 研究丙泊酚对内毒素诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)单层通透性和细胞骨架变化的影响。方法 HUVECs 细胞株培养鉴定后随机分 7 组,每组 5 份,施以相应处理:①对照组(C 组);②内毒素组;脂多糖(LPS)终浓度分别为 1 mg/L 和 10 mg/L(LPS1 组及 LPS10 组);③丙泊酚组(P4 组);丙泊酚终浓度为 4 mg/L;④脂质溶剂组(I4 组);脂质溶剂体积和浓度同 P4 组;⑤丙泊酚+内毒素组(P4+LPS10 组);丙泊酚和 LPS 的终浓度分别为 4 mg/L 和 10 mg/L;⑥脂质溶剂+内毒素组(I4+LPS10 组);脂质溶剂和 LPS 的终浓度分别为 4 mg/L 和 10 mg/L。孵育 6 h 后测定内皮细胞单层滤过系数(Kf)和蛋白质渗透压反射系数(σ)以反映内皮细胞单层通透性的变化;荧光染色法测定内皮细胞纤维状肌动蛋白(F-actin)及细胞化学技术检测硝基酪氨酸(NT)的表达。结果 与 C 组比较,LPS 作用使内皮细胞 Kf 增加,蛋白质 σ 减少(P 均 < 0.01),F-actin 含量降低,NT 蛋白表达显著增加($P < 0.01$),尤以高浓度 LPS 作用更明显。P4+LPS10 组可显著减少 LPS 引起的内皮细胞 Kf 和蛋白质 σ 的变化,抑制 10 mg/L LPS 引起的 F-actin 解聚和 NT 蛋白增加(P 均 < 0.01)。而 I4+LPS10 组无上述保护效应。结论 丙泊酚可减少 LPS 所致单层内皮细胞通透性的增加,这种保护作用可能是通过抑制 LPS 引起的过氧亚硝基阴离子(ONOO^-)过量生成,从而稳定内皮细胞骨架来实现的。

【关键词】 丙泊酚; 脂多糖; 内皮细胞; 细胞骨架; 通透性

Effects of propofol on the changes in cytoskeleton and cellular permeability of human umbilical vascular endothelial cells monolayer induced by lipopolysaccharide GAO Ju*, ZHAO Wei-xian, ZHOU Luo-jing, LIU Dong, ZENG Bang-xiong, YAO Shang-long. * Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of propofol on the changes in actin cytoskeleton and permeability of cultured human umbilical vascular endothelial cells (HUVECs) monolayer induced by lipopolysaccharide (LPS). **Methods** HUVECs were randomly assigned to one of the following seven groups: no additives (negative control), LPS alone (1 mg/L and 10 mg/L), propofol alone (4 mg/L), introlipid alone, LPS (10 mg/L) combination with propofol (4 mg/L) and LPS (10 mg/L) together with introlipid (4 mg/L). Changes in filtration coefficients (Kf) and osmotic reflection coefficients (σ) were measured, and changes in filamentous actin (F-actin) measured by F-actin fluorometry, and expression of nitrotyrosine analyzed by immunocytochemistry were observed in cultured HUVECs. **Results** Compared with the control group, the LPS alone group Kf values were significantly increased and the σ values decreased, the F-actin content was decreased and the expression of nitrotyrosine was increased (all $P < 0.01$), especially in the high dose LPS alone group. The co-treatment of propofol and LPS significantly reduced levels of LPS-enhanced nitrotyrosine protein, and significantly attenuated the changes in Kf and σ values (all $P < 0.01$), while introlipid group had no such beneficial effects. **Conclusion** Propofol rather than introlipid, significantly inhibit LPS-induced increase in permeability of HUVECs and alterations in F-actin organization. The scavenging actions of propofol on peroxynitrite may be helpful to attenuate endothelial barrier dysfunction as shown in our current study.

【Key words】 propofol; lipopolysaccharide; endothelial cell; cytoskeleton; permeability

内毒素的主要成分脂多糖(LPS)可通过直接或间接途径激活或损伤内皮细胞,启动细胞内信号转

导通路,导致骨架蛋白的解聚和重组,最终使内皮细胞通透性增加^[1-2]。研究证实,过氧亚硝基阴离子(ONOO^-)具有极强的氧化性和细胞毒性,可直接氧化或硝基化细胞骨架蛋白,从而破坏内皮细胞屏障功能^[3-4]。目前, ONOO^- 已成为内毒素致内皮损伤的重要机制之一^[5-6]。我室的前期工作证实,新型静脉麻醉药丙泊酚具有清除 ONOO^- 的效应^[7-8],对 ONOO^- 介导的内皮细胞损伤有保护作用^[9]。本研究拟观察丙泊酚能否通过抑制 ONOO^- 的产生参与调

基金项目:广东省中医药管理局基金资助项目(2050069);广东省医学科研基金资助项目(A2005269)

作者单位:510120 广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)麻醉科(高巨,招伟贤),临床流行病室(周罗晶);华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科(刘东,曾邦雄,姚尚龙)

作者简介:高巨(1971-),男(汉族),湖南省人,医学博士,硕士生导师,副主任医师,主要研究方向为麻醉与危重医学,先后在国内外核心期刊发表论文章 20 余篇(Email:gaoju_003@163.com)。

控内皮细胞的骨架蛋白变化,从而减少 LPS 所致的内皮细胞通透性增高。

1 材料与方法

1.1 材料:人脐静脉内皮细胞(HUVECs)株由武汉大学特殊物种保存中心提供。丙泊酚(propofol)由阿斯利康医药公司提供;Introlipid 为华瑞制药有限公司产品;M199 培养基、优级新生牛血清购自美国 Gibco 公司;小鼠抗硝基酪氨酸(NT)单克隆抗体购自美国 Cayman 公司;LPS(*E. coli* O55:B5)、罗丹明-鬼笔环肽(Tritc-Phalloidin)购自美国 Sigma 公司;微孔滤器和滤膜购自上海医学工业研究所;FACS420 型流式细胞仪(美国 Becton Dickinson 产品)、奥林巴斯 XB-51 型荧光倒置显微镜(日本)。

1.2 内皮细胞单层的培养与分组:HUVECs 经体外培养及鉴定后,以 10^5 个/cm² 的密度接种于含有微孔滤膜(直径 25 mm,孔径 0.8 μm)的组织培养皿中,2 d 换 1 次新鲜培养液,内皮细胞可在滤膜表面形成致密融合单层。内皮细胞形成致密融合单层后,选择 35 份内皮细胞单层培养品,随机分为 7 组,每组 5 份,并相应处理:①对照组(C 组);②内毒素组(LPS1 组及 LPS10 组):LPS 终浓度分别为 1 mg/L 和 10 mg/L;③丙泊酚组(P4 组):丙泊酚终浓度为 4 mg/L;④脂质溶剂组(为丙泊酚脂质载体,I4 组):脂质溶剂体积和浓度同 P4 组;⑤丙泊酚+内毒素组(P4+LPS10 组):丙泊酚和 LPS 的终浓度分别为 4 mg/L 和 10 mg/L;⑥脂质溶剂+内毒素组(I4+LPS10 组):脂质溶剂和 LPS 的终浓度分别为 4 mg/L 和 10 mg/L。在相应组中分别加入丙泊酚或等量脂肪乳剂,于 37 ℃、体积分数为 5%的 CO₂ 培养箱中孵育 30 min,除 C 组、P4 组和 I4 组外,其余各组再加入不同浓度 LPS,于培养箱继续孵育 6 h 后,收集细胞并测定下列指标。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 内皮细胞单层通透性测定:滤膜内皮细胞形成单层后用 Hank's 液漂洗,装入针式滤器,上端玻璃管内加 Hank's 液(含 0.5%牛血清白蛋白),液体压力 2.45 kPa(25 cm H₂O),液柱高 25 cm。平衡 5~10 min 后,收集下管流出液体,称量并测定其 2 min 流出液体体积,或测上下管白蛋白浓度,然后按公式计算内皮细胞单层滤过系数(Kf)和蛋白质渗透压反射系数(σ)。

$$Kf = J_v / \Delta P$$

$$\sigma = 1 - CF / CP$$

式中, J_v 为流出液生成速度; ΔP 为灌注压;CF 为下

管液白蛋白浓度;CP 为上管液白蛋白浓度。

1.3.2 内皮细胞纤维状肌动蛋白(F-actin)的测定:取各组内皮细胞单层培养品,用体积分数 4%多聚甲醛溶液固定 20 min;丙酮脱水 5 min,磷酸盐缓冲液(PBS)洗 3 次,体积分数 0.1% TritonX-100 渗透 20 min;20 μmol/L Tritc-Phalloidin 避光染色 40 min;最后用奥林巴斯显微镜检测。

1.3.3 ONOO⁻ 生成的标志性产物 NT 免疫细胞化学测定:①将各组内皮细胞取出后,冷乙醇丙酮固定 15 min;②体积分数为 0.3%的 H₂O₂ 作用 10 min 以灭活内源性过氧化物酶;③0.5% TritonX-100 室温孵育 5 min,PBS 洗涤 3 次;④滴加正常血清封闭液,37 ℃孵育 20 min;⑤滴加适当稀释的小鼠抗 NT 单克隆一抗,于 4 ℃湿盒中孵育过夜;⑥滴加生物素化抗鼠 IgG 和辣根酶标记链霉卵白素(SP)工作液,37 ℃孵育 30 min;⑦质量分数为 0.05%的 3,3'-二氨基联苯胺(DAB)加 30%H₂O₂ 至终浓度 0.03%,室温暗处显色;⑧系列乙醇脱水,二甲苯透明,树胶封片;⑨用 HPIAS1000 型图像分析系统测出 NT 在内皮细胞胞浆表达的平均吸光度(A)值。

1.4 统计学分析:数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS11.0 软件行单因素方差分析(ANOVA),用 Bonferroni post hoc 或 Games-Howell 法比较组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 内皮细胞 Kf 和 σ 的变化(表 1):与 C 组比较,P4 组和 I4 组 Kf 和 σ 无明显变化(P 均 > 0.05)。LPS1 组及 LPS10 组 Kf 显著升高,而 σ 显著降低(P 均 < 0.01),尤以 LPS10 组的作用更为明显。与 LPS10 组比较,P4+LPS10 组 Kf 明显降低,而 σ 显著升高(P 均 < 0.01)。但 I4+LPS10 组与 LPS10 组 Kf、σ 值比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表 1 各组内皮细胞 Kf 和 σ 及 NT 表达的变化($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 1 Changes of Kf, σ and expression of nitrotyrosine in HUVECs in each group($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	Kf ($\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{kPa}^{-1}$)	σ	NT 表达量 (A 值)
C 组	0.134±0.082	0.349±0.034	0.172±0.011
P4 组	0.142±0.015	0.353±0.042	0.167±0.011
I4 组	0.145±0.010	0.364±0.036	0.179±0.012
LPS1 组	0.216±0.014*	0.199±0.019*	0.267±0.012**
LPS10 组	0.304±0.019**+	0.135±0.012**+	0.306±0.012**+
P4+LPS10 组	0.197±0.019*Δ	0.256±0.014*Δ	0.245±0.014*Δ
I4+LPS10 组	0.291±0.020*	0.152±0.018*	0.298±0.016*

注:与 C 组比较;* $P < 0.01$;与 LPS1 组比较;+ $P < 0.01$;

与 LPS10 组比较;Δ $P < 0.01$

2.2 F-actin 定位和结构的变化: C 组 F-actin 主要分布在细胞周边和核周, 微丝成丝网状有序排列; 低浓度 LPS (1 mg/L) 刺激后, 丝网状有序排列消失, 中间丝、中央网不明显; 高浓度 LPS (10 mg/L) 刺激后, 细胞骨架微丝呈无序排列, 收缩成团, 内皮细胞周边、核周的 F-actin 基本消失, 含量明显降低; P4+LPS10 组内皮细胞骨架结构尚清晰, 周边束、中间丝、中央网破坏较少, 提示丙泊酚可部分逆转 LPS 引起的细胞骨架破坏、解聚。

2.3 NT 免疫细胞化学结果 (表 1): 各组均有不同程度 NT 蛋白表达, 表现为分布于细胞浆和细胞膜的棕黄色颗粒。C 组 NT 阳性颗粒表达极弱。与 C 组比较, LPS1 组和 LPS10 组内皮细胞的胞浆和胞膜 NT 阳性颗粒明显增多, 颜色加深, NT 的 A 值明显升高 (P 均 < 0.01), 尤以 LPS10 组 A 值升高更明显。与 LPS10 组比较, P4+LPS10 组 A 值明显降低 ($P < 0.01$), 胞浆和胞膜 NT 阳性颗粒减少, 颜色变浅。I4+LPS10 组的 A 值与 LPS10 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

在 LPS 引起内毒素休克、多器官功能衰竭等病理过程中, 内皮细胞起着关键性的作用。LPS 可以通过两种途径引起内皮细胞形态的改变: 除通过激活多形核粒细胞等炎性细胞释放多种炎症介质间接对内皮发挥作用外, LPS 还可直接作用于内皮细胞, 激活细胞内相应的信号转导通路, 引起细胞内靶蛋白磷酸化, 导致骨架蛋白的解聚和重组, 最终导致内皮细胞通透性增加^[1-2]。

Kf 和 σ 是反映内皮细胞单层通透性的最敏感指标。本研究结果表明, 1 mg/L 及 10 mg/L 的 LPS 作用后, 内皮细胞 Kf 增加、 σ 减小, 尤以高浓度 LPS 作用更明显, 提示 LPS 刺激可引起内皮细胞单层通透性显著增加。丙泊酚作为一种新型快速、短效静脉麻醉药, 已广泛用于重症加强治疗病房 (ICU) 及危重患者麻醉和镇静^[10]。我们发现丙泊酚预给药后, Kf 减少而 σ 增加, 提示临床浓度的丙泊酚可拮抗 LPS 所致内皮细胞单层通透性的增加。而脂质溶剂对 LPS 所致内皮细胞单层通透性的增加无明显抑制作用。同时本研究还发现, 单纯丙泊酚或脂质溶剂对正常内皮细胞单层通透性均无影响, 故推断丙泊酚对 LPS 诱导内皮细胞单层通透性的保护作用, 可能与药物本身能拮抗 LPS 导致内皮细胞通透性增加的某些环节有关。

F-actin 是构成内皮细胞骨架的主要成分, 通

过与肌球蛋白和原肌球蛋白等组成不同的微丝束类型, 调节细胞形态和细胞间连接, 参与维持内皮细胞的屏障功能。当受到外界刺激, 如 LPS、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等作用时, 细胞通过多种信号转导的途径介导肌动蛋白微丝发生重组, 导致血管壁通透性增加^[1-2, 11]。最近有研究还表明, 肌动蛋白微丝重组还可直接活化核转录因子- κ B (NF- κ B), 从而影响炎症因子的表达^[1]。以荧光染料 TRITC 标记的 Tritc-Phalloidin 可特异结合 F-actin, 并在荧光镜下发出红光, 常用于研究 F-actin 含量的变化。本实验观察到, LPS 可引起内皮细胞骨架蛋白的重组, 表现为 F-actin 的解聚, 含量明显降低, 致密周围束消失。因此, LPS 诱导内皮细胞中 F-actin 重组可能是内皮细胞单层通透性增高的重要原因。我们应用免疫荧光技术首次观察到丙泊酚在抑制 LPS 诱导 F-actin 重排的同时, 明显减轻了内皮细胞单层通透性增高。而脂质溶剂无稳定 F-actin 的作用, 因此对 LPS 所致内皮细胞单层通透性的增加无明显抑制作用。进一步提示内皮细胞 F-actin 重组与内皮细胞单层通透性增高密切相关。

研究证实: LPS 可通过激活诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) 导致一氧化氮 (NO) 大量生成, 尤其是 NO 和超氧阴离子快速非酶促化学反应的产物 ONOO⁻ 具有极强的氧化性和细胞毒性, 可直接氧化或硝基化细胞骨架蛋白^[3-4], 引起细胞凋亡或死亡, 破坏内皮细胞屏障功能, 导致血管通透性增加。Lush 等^[12] 发现 ONOO⁻ 是脓毒症时激活 NF- κ B 的重要信号分子, ONOO⁻ 不仅参与介导 LPS 所致的细胞毒效应, 还是内毒素引起内皮细胞损伤的重要机制之一。针对 ONOO⁻ 的抗氧化治疗有可能成为脓毒症、多器官功能障碍综合征 (MODS) 治疗的新途径。与以往研究报道^[13-14] 近似, 本研究也发现, 在 LPS 刺激下内皮细胞 ONOO⁻ 生成明显增多, 并呈现一定量效关系。

近年系列文献报道了丙泊酚对内毒素所致器官功能损伤有良好的保护作用^[7, 15], 可显著提高内毒素休克动物的生存率^[8], 并具有清除 ONOO⁻ 的效应, 对 ONOO⁻ 介导的内皮细胞损伤有保护作用^[9]。本研究进一步发现, 丙泊酚可抑制 LPS 所致的 ONOO⁻ 过量生成, 同时也能稳定细胞骨架。而其脂质载体无清除 ONOO⁻ 的作用, 也无稳定 F-actin 的效应。因此, 我们推测丙泊酚可能是通过抑制 ONOO⁻ 过量生成这一重要环节, 参与调控内皮细胞 F-actin 的变化, 进而减轻内毒素所致内皮细胞

单层通透性的增高。故此,本研究进一步在细胞分子水平阐明了丙泊酚抗内毒素损伤的可能机制。

参考文献:

- Gao J, Zhao W X, Zhou L J, et al. Protective effects of propofol on lipopolysaccharide - activated endothelial cell barrier dysfunction[J]. Inflamm Res, 2006, 55(9): 385 - 392.
- 高峰,谷振勇,平静,等.八肽缩胆囊素调节脂多糖诱导 ECV - 304 细胞核转录因子- κ B 表达的受体机制研究[J].中国危重病急救医学,2006,18(3):150 - 153.
- Knepler J L Jr, Taher L N, Gupta M P, et al. Peroxynitrite causes endothelial cell monolayer barrier dysfunction[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 281(3): C1064 - 1075.
- Szabo C, Cuzzocrea S, Zingarelli B, et al. Endothelial dysfunction in a rat model of endotoxic shock: importance of the activation of poly(ADP - ribose) synthetase by peroxynitrite[J]. J Clin Invest, 1997, 100(3): 723 - 735.
- Gu Z, Ling Y, Cong B. Peroxynitrite mediated acute lung injury induced by lipopolysaccharides in rats[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2000, 80(1): 58 - 61.
- Kooy N W, Royall J A, Ye Y Z, et al. Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151(4): 1250 - 1254.
- Gao J, Zeng B X, Zhou L J, et al. Protective effects of early treatment with propofol on endotoxin - induced acute lung injury in rats[J]. Br J Anaesth, 2004, 92(2): 277 - 279.
- 高巨,曾邦雄,周罗晶.异丙酚早期给药对内毒素休克大鼠的保护效应[J].中华麻醉学杂志,2003,23(9):689 - 692.
- Mathy-Hartert M, Mouithys-Mickalad A, kohnen S, et al. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN - 1) [J]. Anaesthesia, 2000, 55(11): 1066 - 1071.
- McKeage K, Perry C M. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults[J]. CNS Drugs, 2003, 17(4): 235 - 272.
- Zhao Y, Davis HW. Endotoxin causes phosphorylation of MARCKS in pulmonary vascular endothelial cells [J]. J Cell Biochem, 2000, 79(3): 496 - 505.
- Lush C W, Cepinskas G, Kvietys P R. Regulation of intestinal nuclear factor - κ B activity and E - selectin expression during sepsis: a role for peroxynitrite [J]. Gastroenterology, 2003, 124(1): 118 - 128.
- 谷振勇,凌亦凌.内毒素诱导肺动脉内皮细胞生成过氧亚硝基阴离子的意义[J].中国应用生理学杂志,2001,17(4):379 - 382.
- 谷振勇,凌亦凌,王杏云,等.八肽胆收缩素对脂多糖诱导肺动脉内皮细胞凋亡的抑制作用[J].中国危重病急救医学,2001,13(12):724 - 727.
- Takao Y, Mikawa K, Nishina K, et al. Attenuation of acute lung injury with propofol in endotoxemia[J]. Anesth Analg, 2005, 100(3): 810 - 816.

(收稿日期:2007-02-01 修回日期:2007-10-10)
(本文编辑:李银平)

• 启事 •

**2006 年科技部《中国科技期刊引证报告》(核心版)中
各医药学类期刊影响因子较高的前 5 种期刊排序表**

2007 年 10 月中国科技信息研究所公布了 2006 年度中国科技论文统计与分析结果,其中医药学类影响因子较高的 5 种期刊分别如下。

学科	排序	期刊名称	影响因子	学科	排序	期刊名称	影响因子	学科	排序	期刊名称	影响因子
预防医学与卫生学类	1	中华流行病学杂志	1.299	基础医学、医学、综合类	1	中华医院管理杂志	1.459	中医学与中药学类	1	中国中西医结合急救杂志	0.874
	2	中华结核和呼吸杂志	1.171		2	中国危重病急救医学	1.285		2	中国中西医结合杂志	0.837
	3	中华预防医学杂志	0.947		3	中华医学杂志	0.938		3	中国中药杂志	0.634
	4	中国地方病学杂志	0.899		4	中国免疫和疫苗	0.852		4	中西医结合学报	0.598
	5	中华传染病杂志	0.889		5	中华麻醉学杂志	0.806		5	中草药	0.558
药理学类	1	药物不良反应杂志	0.935	临床医学类	1	中华医院感染学杂志	1.350	保健医学类	1	中国康复	1.242
	2	药学报	0.776		2	中华检验医学杂志	1.146		2	中国康复理论与实践	0.918
	3	ACTA PHARMACOLOGICA SINICA	0.743		3	中华感染与化疗杂志	0.875		3	中华物理医学与康复杂志	0.843
	4	中国药理学通报	0.721		4	中华急诊医学杂志	0.774		4	中华老年医学杂志	0.628
	5	药物流行病学杂志	0.667		5	中华皮肤科杂志	0.612		5	中国康复医学杂志	0.581
妇产科学、儿科学类	1	中华儿科杂志	1.652	护理学类	1	中华护理杂志	1.861	神经病学、精神病学类	1	中华神经外科杂志	1.372
	2	中华妇产科杂志	1.101		2	中国护理管理	1.050		2	中国临床心理学杂志	0.985
	3	实用儿科临床杂志	0.847		3	护理管理杂志	0.907		3	中华精神科杂志	0.956
	4	中华围产医学杂志	0.643		4	中国实用护理杂志	0.798		4	中国行为医学科学	0.876
	5	中国实用儿科杂志	0.630		5	护理学杂志	0.703		5	中华神经科杂志	0.798
口腔医学类	1	中华口腔医学杂志	0.973	内科学类	1	中华心血管病杂志	1.308	外科学类	1	中华骨科杂志	1.478
	2	华口腔颌面外科杂志	0.533		2	中华糖尿病杂志	1.283		2	中国修复重建外科杂志	1.120
	3	华西口腔医学杂志	0.416		3	中华肝病杂志	1.200		3	中华泌尿外科杂志	1.027
	4	上海口腔医学	0.408		4	中华肾脏病杂志	1.096		4	中国实用外科杂志	1.023
	5	口腔正畸学	0.396		5	中华内分泌代谢学杂志	1.087		5	中华外科杂志	0.924
眼耳鼻喉咽喉学类	1	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	1.097	肿瘤学类	1	中华肿瘤杂志	1.217	军事与特种医学类	1	中华放射学杂志	1.174
	2	国际眼科杂志	0.993		2	中华放射肿瘤学杂志	1.047		2	中国超声影像学杂志	1.007
	3	中华眼科杂志	0.807		3	癌症	0.778		3	介入放射学杂志	0.743
	4	眼科新进展	0.579		4	中国肺癌杂志	0.410		4	中华核医学杂志	0.604
	5	中华眼底病杂志	0.520		5	肿瘤	0.429		5	中国超声医学杂志	0.594