

靈芝孢子油體外抗腫瘤活性比較研究

彭學翰^{1#}, 謝文敏^{2#}, 李 霽¹, 于 鋒^{1*}

(¹中國藥科大學基礎醫學與臨床藥學學院,南京 211198; ²南京綠葉製藥有限公司,南京 210061)

摘要 探討靈芝孢子油對於不同腫瘤細胞的抗腫瘤活性差異,選取人肝癌細胞(HepG2)、人非小細胞肺癌細胞(A549)、人結腸癌細胞(HCT116)為待檢測腫瘤細胞株,採用MTT法進行細胞活力檢測,Western blot法檢測NF-κB信號通路激活程度,Caspase-3活性檢測法檢測Caspase-3酶活性來對靈芝孢子油的抗腫瘤活性機制進行初步探討,並對3種腫瘤細胞的抗腫瘤活性進行比較。經MTT細胞活力實驗驗證,發現靈芝孢子油對3種腫瘤細胞的生長均具有一定抑制作用,其抑制強度依次為A549細胞、HepG2細胞、HCT116細胞;Western blot檢測結果顯示,靈芝孢子油能促進NF-κB通路的激活,3種腫瘤細胞比較下,A549細胞NF-κB信號通路激活程度最強,其次為HepG2細胞,對HCT116細胞作用最弱;Caspase-3活性檢測結果顯示,靈芝孢子油能激活Caspase-3依賴的凋亡相關途徑,其中對A549細胞Caspase-3酶激活程度最強,對HepG2細胞作用較強,對HCT116細胞作用最弱。因此,本研究發現,靈芝孢子油對3種腫瘤細胞的生長均具有一定抑制作用,其抗腫瘤活性呈時間劑量依賴性,其機制可能與激活NF-κB通路與Caspase-3凋亡途徑加速腫瘤細胞凋亡壞死相關。3種腫瘤細胞生長抑制實驗結果顯示,靈芝孢子油對A549細胞的抗腫瘤活性最明顯,其次為HepG2細胞,對HCT116細胞的抗腫瘤活性最弱。

關鍵詞 細胞活力; 腫瘤細胞; HepG2; A549; HCT116; NF-κB; Caspase-3

中圖分類號 R965 **文獻標誌碼** A **文章編號** 1000-5048(2019)01-0081-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190111

引用本文 彭學翰,謝文敏,李震,等. 細胞活力; 腫瘤細胞; HepG2; A549; HCT116; NF-κB; Caspase-3. *中國藥科大學學報*, 2019, 50(1):81-86.
Cite this article as: PENG Xuehan, XIE Wenmin, LI Ji, et al. Comparative investigation of *in vitro* antitumor activity of *Ganoderma lucidum* spore oil [J]. *J China Pharm Univ*, 2019, 50(1):81-86.

Comparative investigation of *in vitro* antitumor activity of *Ganoderma lucidum* spore oil

PENG Xuehan^{1#}, XIE Wenmin^{2#}, LI Ji¹, YU Feng^{1*}

¹School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198;

²Nanjing Luye Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210061, China

Abstract To investigate the antitumor activity induced by *Ganoderma lucidum* spore oil on different tumor cells. Human hepatoma cells (HepG2), human non-small cells lung cancer cells (A549) and human colon cancer cells (HCT116) were selected and tested. Cell viability was determined by MTT assay. Western blot analysis was performed to measure the expression of NF-κB and Caspase-3 activity in order to elucidate the mechanism of apoptotic activity caused by *Ganoderma lucidum* spore oil and to screen out the most sensitive cancer cell lines to *Ganoderma lucidum* spore oil. MTT assay demonstrated that *Ganoderma lucidum* spore oil had a strong inhibitory effect on the growth of three cancer cell lines. Among these cells, A549 cells were most sensitive to *Ganoderma lucidum* spore oil, followed by HepG2 cells and then by HCT116 cells. The results of Western blot showed that *Ganoderma lucidum* spore oil could promote the activation of NF-κB pathway, and that the activation of NF-κB signaling pathway in cancer cells treated by *Ganoderma lucidum* spore oil was stronger in A549 cells, HepG2 cells, HCT116 cells respectively. The detection of Caspase-3 activity showed that ganoderma spore oil could activate Caspase-3 dependent apoptosis pathways, which was more important in A549 cells, HepG2 cells and HCT116

收稿日期 2018-11-20 *通信作者 Tel:13809045501 E-mail:yufengcpu@163.com

基金項目 國家自然科學基金資助項目(No. 81503133)

#彭學翰、謝文敏對本論文的貢獻相同

cells. This study found that *Ganoderma lucidum* spore oil had inhibitory effects on A549, HepG2 and HCT116 cells growth and that its antitumor activity was in time-dose dependence. The mechanism may be related to the activation of NF-κB pathway and the Caspase-3 apoptotic pathway, which could accelerate apoptosis and necrosis of tumor cells. Among the three kinds of cancer cells, A549 cells was most sensitive to *Ganoderma lucidum* spore oil, followed by the HepG2 cells, and then by HCT116 cells.

Key words *Ganoderma lucidum* spore oil; antitumor activity; HepG2; A549; HCT116; NF-κB; Caspase-3

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81503133)

*PENG Xuehan and XIE Wenmin contributed equally to this work

灵芝是一种极具药用价值的担子菌多孔菌科灵芝属真菌^[1],其主要活性成分为多糖,肽聚糖和三萜,灵芝的各个部分如:菌丝体、孢子和子实体均具有药用特性^[2]。已有临床研究证实灵芝的菌丝体,孢子和子实体中富含多种生物活性物质使其具有免疫活性、抗肿瘤、抗衰老、抗病毒以及降血脂等多种生理功能^[3-4]。灵芝孢子油是通过超临界CO₂萃取技术从破碎的孢子中提取的,灵芝孢子油中的主要成分为灵芝三萜类化合物(GLT),是由一种或多种异戊二烯单元组成的化合物,具有抗炎和抗肿瘤活性,而灵芝拥有超过140种三萜类和三萜类化合物,研究证实,从灵芝中提取的三萜亚型可能会影响人肿瘤细胞的活力^[5-6]。

肝癌、肺癌、结肠癌均属于全球发病率较高的肿瘤。1990–2015年期间,全球肝癌病例数增加了75%^[7];2008年以来,肺癌在中国取代肝癌成为肿瘤死亡的首要原因,发病率也位居第一^[8];美国国家肿瘤研究所统计2017年美国有135430例结直肠癌新病例,相当于所有新发肿瘤病例的8%^[9]。灵芝作为一种传统中药,广泛用于医疗保健领域,而已有相关研究表明灵芝三萜类化合物具有一定的抗肿瘤活性^[10],因此本研究选用富含灵芝三萜类化合物的灵芝孢子提取物灵芝孢子油对人肝癌细胞(HepG2)、人非小细胞肺癌细胞(A549)、人结肠癌细胞(HCT116)进行抗肿瘤活性比较,并对其抗肿瘤机制进行初步探讨。

1 材 料

1.1 药品与试剂

灵芝孢子油(GSO,100 mg/mL,南京中科药业有限公司);噻唑蓝,BCA蛋白浓度检测试剂盒,SDS-PAGE上样缓冲液,Caspase-3活性检测试剂盒(碧云天生物技术研究所);醋酸纤维素膜(0.22 μm,武汉

博士德生物工程有限公司);牛血清白蛋白(生工生物工程上海股份有限公司);ECL高敏显影液(上海天能科技有限公司);NF-κB抗体,p-NF-κB抗体(美国Cells Signaling Technology公司)。

1.2 细胞株

人肝癌细胞(HepG2)、人非小细胞肺癌细胞(A549)、人结肠癌细胞(HCT116)购自中国科学院上海细胞库。

1.3 仪 器

多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司);BS124型电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司);Mini-Protein 3型垂直电泳仪、半干式转膜仪(美国Bio-Rad公司)。

2 方 法

2.1 细胞培养

将HepG2,A549,HCT116细胞复苏后,使用含有10%胎牛血清的DMEM培养基将细胞置于37℃,5%CO₂的细胞培养箱中进行培养,当细胞的生长密度达到70%~80%时,使用0.25%胰蛋白酶进行消化并传代培养。

2.2 MTT法检测细胞活力

将GSO母液(100 mg/mL)用含2.5%血清的培养基稀释至GSO质量浓度为0.1,0.5,1,2,5 mg/mL 5种浓度。待细胞贴壁后,将96孔板内的培养基弃去,选取药物质量浓度为0.1,0.5,1,5 mg/mL的DMEM培养基100 μL继续培养细胞24 h。设置空白对照组,实验组根据不同浓度分为4组,每组设置6个复孔。

将药物质量浓度为2 mg/mL的培养基按如上给药方式加入到96孔板中,按培养时间分为3组,每组6个复孔,每组设置相对对照组,分别培养24,48,72 h。培养结束后,将MTT 15 μL加入到培

养基中继续培养4 h,4 h后弃去培养基,每孔内加入DMSO 150 μ L将结晶溶解,摇床振荡10 min后用酶标仪在490 nm处检测吸收度。

2.3 Western blot 蛋白印迹法检测 NF- κ B 通路激活程度

将3种细胞培养于细胞培养瓶中,待生长面积达到80%后,进行给药处理。分别设置空白组与实验组,实验组按照不同给药浓度分为3组,药物质量浓度梯度为0.125,0.25,0.5 mg/mL。给药完毕后继续培养24 h。

向每个培养瓶中加入裂解液100 μ L,用细胞刮刀刮下贴壁细胞,收集至1.5 mL离心管中,振荡器上振荡10 min后,12 000 r/min 4℃下离心10 min,吸取上清液,采用BCA法检测蛋白含量。取总蛋白30 g进行聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),浓缩电压选取80 V,浓缩40 min,分离电压选取120 V,分离60 min。4℃300 mA恒流条件下转膜60 min,脱脂奶粉封闭90 min,一抗孵育(NF- κ B,p-NF- κ B,GAPDH),4℃过夜,TBST洗膜3次,每次15 min,二抗孵育90 min,TBST洗膜3次,每次15 min,将覆盖有ECL发光液的NC膜放置于凝胶成像仪中发光成像,并用Gel-Pro analyzer 4软件进行灰度分析。

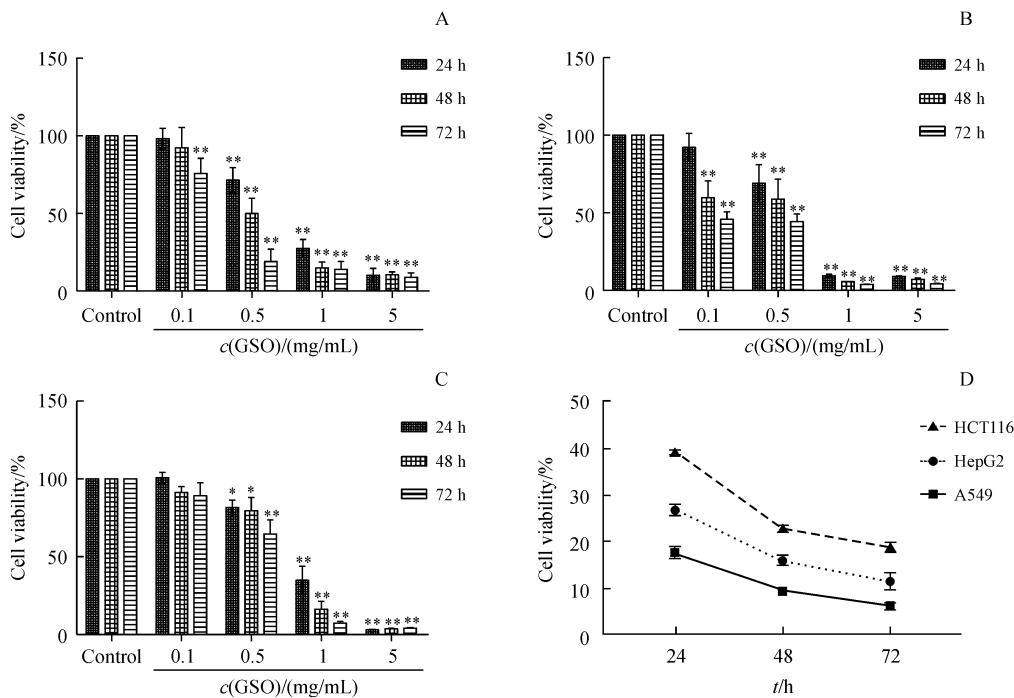


Figure 1 Cell viability of HepG2,A549 and HCT116 cells treated with *Ganoderma lucidum* spore oil (GSO) for 24,48 and 72 h ($\bar{x} \pm s, n=6$)
(A) Cell viability of HepG2;(B) Cell viability of A549;(C) Cell viability of HCT116. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group;(D) Cell viability of HepG2,A549 and HCT116 treated by GSO (2 mg/mL) for 24,48 and 72 h. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs HCT116 group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs HepG2 group

2.4 Caspase-3 活性检测

使用 Caspase-3 活性检测试剂盒对样品进行检测,设置空白组与实验组,实验组按照不同给药浓度分为3组,药物质量浓度梯度为0.125,0.25,0.5 mg/mL。

收集样品,测定pNA(p-nitroaniline)标准曲线并进行样品 Caspase-3 酶活性的检测。取出适量的 Ac-DEVD-pNA (acetyl-Asp-Glu-Val-Asp p-nitroanilide)(2 mmol/L)置于冰浴上备用。设置反应体系,依次加入检测缓冲液,待测样品,适当混匀,避免在混匀时产生气泡,随后再加入Ac-DEVD-pNA(2 mmol/L)10 μ L,摇匀,再在37℃孵育60 min。发现颜色变化比较明显时即可测定,并计算样品中 Caspase-3 的酶活性。

3 结果

3.1 MTT 法检测细胞活力

由图1可知3种细胞培养24 h后,随着给药剂量的增加,细胞活力均呈现下降趋势,其中A549细胞和HepG2细胞细胞活力下降较HCT116明显,由表1可知将3种细胞在不同培养时间下的IC₅₀进行比对显示灵芝孢子油对A549的IC₅₀最低,抑制活性最强。

Table 1 Antiproliferative activity of GSO against HepG2, A549 and HCT116 cells for 24, 48 and 72 h ($\bar{x} \pm s, n=3$)

t/h	IC ₅₀ /(mg/mL)		
	HepG2	A549	HCT116
24	0.41 ± 0.10	0.38 ± 0.06 **#	1.25 ± 0.08
48	0.30 ± 0.08	0.22 ± 0.04 *	0.65 ± 0.06
72	0.22 ± 0.09	0.13 ± 0.06 *	0.45 ± 0.07

* P < 0.05, ** P < 0.01 vs HCT116 group; # P < 0.05 vs HepG2 group

将3种细胞在同一给药浓度下分别培养24, 48, 72 h后发现, 培养24, 48, 72 h后3种细胞的细胞活力曲线均呈下降趋势, 说明灵芝孢子油其抗

肿瘤活性呈时间依赖性。

3.2 Western blot 检测 NF-κB 通路激活程度

Western blot 法检测 NF-κB 及 p-NF-κB 的表达。由图2可知 NF-κB 的表达量均随给药浓度增加而逐渐降低, p-NF-κB 的表达量均随给药浓度增加而逐渐升高, p-NF-κB/NF-κB 比值均随给药浓度增加而逐渐升高, 由表2可知, 将3种肿瘤细胞的 p-NF-κB/NF-κB 比值进行对比发现 A549P 比值最高, HepG2 细胞次之, HCT116 细胞最低。

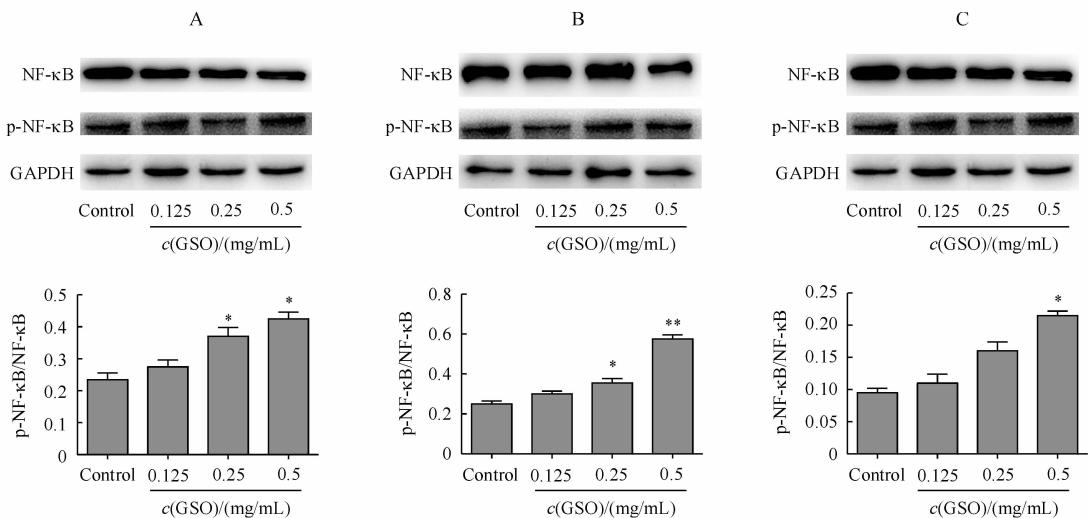


Figure 2 Effect of different concentration of GSO on activation of NF-κB signaling in HepG2 (A), A549 (B) and HCT116 (C) ($\bar{x} \pm s, n=3$)

* P < 0.05, ** P < 0.01 vs control group

Table 2 Effect of different concentration of GSO on activation of NF-κB signaling in HepG2, A549 and HCT116 cells (Ratio of p-NF-κB/NF-κB) ($\bar{x} \pm s, n=3$)

c(GSO)/(mg/mL)	Ratio of p-NF-κB/NF-κB		
	HCT116	HepG2	A549
0	0.25 ± 0.03	0.23 ± 0.03	0.25 ± 0.02 *
0.125	0.11 ± 0.08	0.27 ± 0.07	0.3 ± 0.07 **#
0.25	0.16 ± 0.07	0.36 ± 0.11	0.35 ± 0.08 **#
0.5	0.22 ± 0.03	0.40 ± 0.08	0.57 ± 0.07 **#

* P < 0.05, ** P < 0.01 vs HCT116 group; # P < 0.05, ## P < 0.01 vs HepG2 group

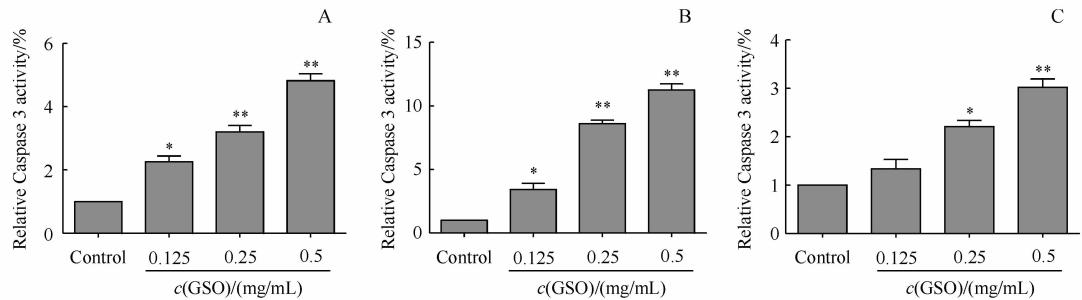


Figure 3 Effect of different concentration of GSO on activation of Caspase-3 activity in HepG2 (A), A549 (B) and HCT116 (C) ($\bar{x} \pm s, n=3$)

* P < 0.05, ** P < 0.01 vs control group

3.3 Caspase-3 活性检测

采用 Caspase-3 活性检测试剂盒检测 Caspase-3 的酶活性。由图3可知3种肿瘤细胞内 Caspase-3 的活性均随灵芝孢子油给药浓度增加而逐渐升高, 由表3可知, 将3种肿瘤细胞 Caspase-3 的活性进行比对, A549 细胞在不同给药浓度下 Caspase-3 的活性最高, HepG2 细胞次之, HCT116 细胞最低。

Table 3 Effect of different concentrations of GSO on activation of Caspase-3 activity in HepG2, A549 and HCT116 cells for 24 h ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

<i>c</i> (GSO)/(mg/mL)	HCT116	HepG2	A549
0.125	1.34 ± 0.03	2.25 ± 0.03	3.45 ± 0.09 **#
0.25	2.23 ± 0.02	3.18 ± 0.04	8.55 ± 0.04 **##
0.5	3.05 ± 0.03	4.84 ± 0.03	11.15 ± 0.08 **##

* * $P < 0.01$ vs HCT116 group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs HepG2 group

4 讨 论

MTT 法测定结果发现, 灵芝孢子油对 A549 细胞的抗肿瘤活性最强, HepG2 细胞次之, 对 HCT116 细胞抗肿瘤活性最弱并且均具有明显的剂量依赖性。将 3 种细胞在 2 mg/mL 灵芝孢子油下分别培养 24, 48, 72 h, 实验结果显示 3 种细胞的细胞活力随培养时间的延长呈现明显下降的趋势, 由此可知, 灵芝孢子油的抗肿瘤活性呈时间剂量依赖性。

NF-κB 作为一中最常见的炎症因子, 它的激活往往与细胞的炎性损伤有着密不可分的关系。已有相关研究表明, 炎症反应或 NF-κB 信号通路在肿瘤中具有双面作用^[11]。一方面在急性炎症反应中, 具有高活性的免疫毒性细胞对抗肿瘤细胞的过程中, NF-κB 通路会被高度激活^[12], 而另一方面 NF-κB 可以调节肿瘤细胞的增殖侵袭, 并且具有一系列促癌功能^[13]。在本实验中, 灵芝孢子油可不同程度地造成 3 种肿瘤细胞内 NF-κB 的磷酸化, 且磷酸化程度随剂量加大而升高, 将 3 种细胞的 Western blot 结果进行综合比对可发现, A549 细胞内的 NF-κB 在灵芝孢子油的作用下磷酸化程度相比较而言更高, HepG2 细胞次之, HCT116 细胞内 NF-κB 磷酸化程度相对最弱。因此可以初步得出结论, 灵芝孢子油可激活肿瘤细胞内 NF-κB 的磷酸化, 可能通过激活 NF-κB 的磷酸化使肿瘤细胞产生炎性损伤而坏死, 在本实验所选取的 3 种肿瘤细胞中, 灵芝孢子油对 A549 肿瘤细胞抑制程度最强。而 NF-κB 与细胞凋亡之间的关系目前仍处于研究阶段, 但已有研究表明 NF-κB 可能通过影响 HSP27 的表达, ROS 积累以及 MAPK 通路激活诱导细胞凋亡^[14], 具体机制还需进一步研究。

Caspase-3 在细胞凋亡过程中极其重要, 其激活对肿瘤细胞的凋亡具有决定性的作用。Caspase 蛋白水解酶主要负责细胞凋亡的起始和执行, 根据功能的不同, Caspase 可分为起始 Caspase 和效应

Caspase^[15], Caspase-3 属于效应 Caspase, 主要负责凋亡的执行^[16-17]; Xue 的研究发现促进 Caspase-3 的表达可进而诱导肺癌细胞的凋亡^[18-19]; 由本实验结果可知, 灵芝孢子油可明显促进 3 种肿瘤细胞内 Caspase-3 酶的活化且酶活力随灵芝孢子油浓度增加而升高, 将 3 种细胞的 Caspase-3 酶活性检测结果进行综合比对可发现, A549 细胞内的 Caspase-3 酶活力上升最明显, HepG2 细胞次之, HCT116 细胞内 Caspase-3 酶活力上升相对较弱。

本研究发现灵芝孢子油具有较强抗肿瘤活性, 其抗肿瘤活性呈时间剂量依赖性。其机制可能是通过激活 NF-κB 通路加重肿瘤细胞的炎性损伤, 同时激活 Caspase-3 凋亡途径加速肿瘤细胞凋亡来实现的。经实验验证, 灵芝孢子油对 A549 细胞生长抑制作用最强, HepG2 细胞次之, 对 HCT116 的抑制作用最弱, 而出现敏感性差异的原因可能与不同细胞内与凋亡坏死相关的基因表达差异有关如: Bax, Bak, Bcl-2 以及 TNF-α 等, 具体原因以及抗肿瘤活性机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Cör D, Knez Ž, Knez Hrnčíč M. Antitumour, antimicrobial, antioxidant and antiacetylcholinesterase effect of *Ganoderma lucidum* terpenoids and polysaccharides: a review [J]. *Molecules*, 2018, **23**(3): 183 - 197.
- [2] Boh B, Berovic M, Zhang J, et al. *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds [J]. *Biotechnol Annu Rev*, 2007, **13**(2): 265 - 301.
- [3] Hajjaj H, Mace C, Roberts M, et al. Effect of 26-oxygenosterols from *Ganoderma lucidum* and their activity as cholesterol synthesis inhibitors [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2005, **71**(7): 3653 - 3678.
- [4] Suarez-Arroyo IJ, Rosario-Acevedo R, Aguilar-Perez A, et al. Anti-tumor effects of *Ganoderma lucidum* (reishi) in inflammatory breast cancer in *in vivo* and *in vitro* models [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(2): 457 - 481.
- [5] Yuen J, Gohel M. Anticancer effects of *Ganoderma lucidum*: a review of scientific evidence [J]. *Nutr Cancer*, 2005, **53**(1): 11 - 17.
- [6] Yue G, Chan B, Han X, et al. Immunomodulatory activities of *Ganoderma sinense* polysaccharides in human immune cells [J]. *Nutr Cancer*, 2013, **65**(5): 765 - 774.
- [7] Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015 [J]. *JAMA Oncol*, 2017, **3**(12): 1683

- 1691.
- [8] Vilmar A, Sorensen J. Customising chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer: daily practice and perspectives [J]. *Eur Respir Rev*, 2011, **20**(119):45–52.
- [9] Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells [J]. *Med Sci (Basel)*, 2018, **6**(2):336–351.
- [10] Qu D, He J, Liu C, et al. Triterpene-loaded microemulsion using *Cox lachryma-jobi* seed extract as oil phase for enhanced antitumor efficacy: preparation and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, **9**(5):109–119.
- [11] Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF-kappaB as the matchmaker [J]. *Nat Immunol*, 2011, **12**(8):715–723.
- [12] Disis M. Immune regulation of cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, **28**(29):4531–4538.
- [13] Smyth M, Dunn G, Schreiber R. Cancer immuno-surveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity [J]. *Adv Immunol*, 2006, **90**(4):1–50.
- [14] Liu Y, Zhou G, Wang Z, et al. NF-kappaB signaling is essential for resistance to heat stress-induced early stage apoptosis in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Sci Rep*, 2015, **5**(2):135–147.
- [15] Nicholson D, Thornberry N. Caspases: killer proteases [J]. *Trends Biochem Sci*, 1997, **22**(8):299–306.
- [16] Porter A, Ng P, Janicke R. Death substrates come alive [J]. *Bioessays*, 1997, **19**(6):501–507.
- [17] Devarajan E, Sahin A, Chen J, et al. Down-regulation of caspase 3 in breast cancer: a possible mechanism for chemoresistance [J]. *Oncogene*, 2002, **21**(57):8843–8851.
- [18] Xue Y, Wu L, Liu Y, et al. ENTPD5 induces apoptosis in lung cancer cells via regulating caspase 3 expression [J]. *PLoS One*, 2015, **10**(3):e012046.
- [19] Lin J, Zhang Y, Wang H, et al. Genetic polymorphisms in the apoptosis-associated gene casp3 and the risk of lung cancer in Chinese population [J]. *PLoS One*, 2016, **11**(10):e0164158.

· 校园信息 ·

ESI 最新学科排名公布:中国药科大学 “药理学与毒理学”学科位列全球第 50 名

2019 年 1 月 18 日晚 ESI 公布最新学科排名,中国药科大学“药理学与毒理学”(Pharmacology & Toxicology)学科国际排名为 50 名(与上期持平,本期共有 860 个机构进入 ESI 世界前 1%),继续保持国内高校领先地位。

据悉,“药理与毒理学”学科 ESI 世界排名前 100 名中,国内高校有 7 所且均进入 ESI 世界排名前千分之一,分别是中国药科大学、浙江大学、北京大学、上海交通大学、复旦大学、沈阳药科大学及北京协和医学院(表 1)。

表 1 国内 7 所高校排名情况

学校名称	国际排名(本期)	国际排名(上期)	论文数量	被引次数	篇均被引	高水平论文
中国药科大学	50	50	2 816	28 182	10.01	12
浙江大学	55	55	2 114	26 911	12.37	17
北京大学	57	57	2 070	26 804	12.95	13
上海交通大学	59	63	2,374	26 651	11.23	16
复旦大学	70	69	2 104	25 851	12.29	15
沈阳药科大学	71	73	2 188	25 318	11.57	7
北京协和医学院	76	77	2 496	24 884	9.97	12

论文“总被引次数”排在前 1% 的学科被视为国际高水平学科,而进入 ESI 世界排名前千分之一的学科则被认为已经达到国际顶尖水平,可称为世界一流学科。

(来源:图书与信息中心)