

氧化苦参碱对HBV转基因鼠HBV抗原表达的抑制作用

陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 沈朝晖, 宋育林, 曹爱平

陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 沈朝晖, 宋育林, 曹爱平, 上海第二医科大学附属仁济医院, 上海市消化疾病研究所 上海市 200001
陆伦根, 男, 1965-11-09, 江苏省扬州市人, 博士, 副教授, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病尤其是肝脏疾病的基础和临床研究. 发表论文 50 篇, 主编专著 2 部, 参编专著 20 篇, 获上海市和教育部科技成果奖 3 项.
上海市医学发展基金重点研究项目, No.99ZDI001 和 1999 年中华肝病学会中青年肝病科研基金
项目负责人: 陆伦根, 200001, 上海市, 上海第二医科大学附属仁济医院, 上海市消化疾病研究所. lulungen@online.sh.cn
电话: 021-33070834 传真: 021-63364118
收稿日期: 2003-04-07 接受日期: 2003-05-16

Inhibitory effect of oxymatrine on expression of hepatitis B virus in HBV transgenic mice

Lun-Gen Lu, Min-De Zeng, Yi-Min Mao, Ji-Qing Li, De-Kai Qiu, Zhao-Hui Shen, Yu-Lin Song, Ai-Ping Cao

Lun-Gen Lu, Min-De Zeng, Yi-Min Mao, Ji-Qing Li, De-Kai Qiu, Zhao-Hui Shen, Yu-Lin Song, Ai-Ping Cao, Shanghai Institute of Digestive Disease, Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001, China
Supported by the Key Project of Shanghai Medical Development Foundation, No.99ZDI001 and grants from 1999 Youth Liver Diseases Foundation of Chinese Liver Diseases Association.
Correspondence to: Lun-Gen Lu, Shanghai Institute of Digestive Disease, Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001, China. lulungen@online.sh.cn
Received: 2003-04-07 Accepted: 2003-05-16

Abstract

AIM: To study the inhibitory effect of oxymatrine on HBsAg, HBeAg, and HBcAg expression in the liver tissue of HBV transgenic mice, and to further expound the mechanisms of oxymatrine anti-HBV.

METHODS: HBV transgenic mice models were established by microinjecting methods, and detected by HBV DNA integration and replication. Replicating HBV transgenic mice were divided into three groups: injected with normal saline ($n=9$), 50 mg/kg ($n=8$) and 100mg/kg ($n=9$) oxymatrine intraperitoneally once a day for 30 days, respectively. After treatment, detection of HBsAg and HBeAg by ELISA, HBsAg and HBcAg by immunohistochemistry in the liver tissues was conducted.

RESULTS: Compared with group normal saline, HBsAg content in 50 mg/kg and 100 mg/kg oxymatrine decreased, but there was no statistic significance ($F=1.29$, $P>0.05$). Compared with normal saline group, HBeAg content in 50 mg/kg and 100 mg/kg oxymatrine groups obviously decreased ($F=9.09$, $P<0.01$), but there was no obvious significance between 50 mg/kg and 100 mg/kg oxymatrine groups ($F=1.58$, $P>0.05$). The number of HbsAg-positive cells in the normal saline group, 50 mg/kg and 100 mg/kg oxymatrine had no changes in the liver tissues ($\chi^2=1.61$, $P>0.05$). The number of HBcAg-positive cells in the liver

tissues was significantly lower in the group of 100 mg/kg oxymatrine than that in the group of normal saline ($\chi^2=4.73$, $P<0.05$), but the number between normal saline group and 50 mg/kg oxymatrine group, and between the groups of 50 mg/kg and 100 mg/kg oxymatrine had no obvious significance.

CONCLUSION: There is an inhibitory effect of oxymatrine on expression of hepatitis B virus in HBV transgenic mice.

Lu LG, Zeng MD, Mao YM, Li JQ, Qiu DK, Shen ZH, Song YL, Cao AP. Inhibitory effect of oxymatrine on expression of hepatitis B virus in HBV transgenic mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(1):89-92

摘要

目的: 研究氧化苦参碱对 HBV 转基因鼠表达 HBsAg, HBeAg, HBcAg 的抑制作用, 探讨氧化苦参碱抗 HBV 的机制.

方法: 用显微注射法建立 HBV 转基因鼠动物模型, 并进行 HBV 整合和表达鉴定. 获得的 HBV 复制型转基因鼠随机分成 3 组, 分别用生理盐水(9 只), 氧化苦参碱 50 mg/kg (8 只)和 100 mg/kg (9 只)腹腔注射, 1 次/d, 30 d 后处死, 取肝组织定量测定 HBsAg 和 HBeAg 的量, 免疫组织化学观察肝组织表达 HBsAg 和 HBcAg.

结果: HBV 转基因鼠经氧化苦参碱治疗后, 与生理盐水组相比, 肝脏组织 HBsAg 的量有所降低, 但统计学无显著差异 ($F=1.29$, $P>0.05$); 而 HBV 转基因鼠经氧化苦参碱高和低剂量组治疗后, 肝脏组织 HBeAg 量明显降低 ($F=9.09$, $P<0.01$), 但在氧化苦参碱高和低剂量组之间无显著性差异 ($F=1.58$, $P>0.05$). 肝脏组织免疫组化 HBsAg 和 HBcAg 检测结果显示生理盐水组, 氧化苦参碱低和高剂量组肝组织内 HBsAg 阳性细胞数变化不明显, 统计学无显著性差异 ($\chi^2=1.61$, $P>0.05$). 氧化苦参碱高剂量组肝组织内 HBcAg 阳性细胞数明显低于生理盐水组 ($\chi^2=4.73$, $P<0.05$), 而生理盐水组与氧化苦参碱低剂量组, 氧化苦参碱低和高剂量组之间均无显著性差异.

结论: 氧化苦参碱对 HBV 转基因鼠 HBV 的表达有抑制作用.

陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 沈朝晖, 宋育林, 曹爱平. 氧化苦参碱对 HBV 转基因鼠 HBV 抗原表达的抑制作用. 世界华人消化杂志 2004;12(1):89-92

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/89.asp>

0 引言

目前对慢性乙型病毒性肝炎尚缺少特效治疗方法, 所

以寻找新的有效抗病毒药物, 仍为当务之急^[1-12]. 大量基础和临床研究证实, 氧化苦参碱能抑制柯萨基病毒(一种RNA病毒)的蛋白合成, 从而具有直接抗病毒作用. 体外实验表明, 氧化苦参碱对 HBV DNA 转染的细胞株 2.2.15 细胞分泌 HBsAg 和 HBeAg 有抑制作用. 临床研究发现其可用于治疗慢性乙型病毒性肝炎及其引起的肝纤维化^[13-24]. 因此, 氧化苦参碱具有抗乙型肝炎病毒的作用, 有较好的临床应用前景. 我们研究氧化苦参碱对 HBV 转基因 HBV 抗原的表达影响, 为氧化苦参碱抑制乙型肝炎病毒提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 质粒 p1.0HBV 由中国科学院生物化学研究所吴祥甫教授惠赠, 3.2 kb 的 adr 型 HBV 全基因组 DNA 克隆在 pUC18 载体 BamHI 酶切位点上. 试验用小鼠购自扬州大学实验动物室 8 周龄以上的性成熟 ICR 小鼠, 饲养环境为清洁级动物房. HBV 转基因鼠的制备方法按文献[南京师范大学学报自然科学版 1995;18(增刊):129]所述. HBV 转基因鼠于 4 周龄剪尾 0.1-0.5 cm, 以组织消化液消化, 饱和苯酚/氯仿抽提 DNA, 行 PCR 扩增, PCR 所用引物为 I: 5' -AGAGTCTAGACTCGTGGTGGACTT-3' 和 II: 5' -TACGAACCACTGAACAAATGGCAC-3', 扩增片段位于 HBcDNA 区域, 长度为 470 bp. 反应循环如下: 93 °C 变性 60 s, 60 °C 退火 45 s, 72 °C 延伸 60 s, 35 次循环, 最后 72 °C 延伸增加 10 min. 取 1/10 扩增产物进行电泳鉴定. Amplicor HBV Monitor 检测试剂盒购自 Roche Diagnostic Systems, Inc. HBV 转基因鼠的表达鉴定的具体步骤按说明书推荐的方法进行. 从 HBV 转基因整合阳性的鼠取血, 用眼眶静脉丛取血法收集血清, 抽取 DNA 后, 行 PCR. 上游引物序列如下: 5' -GTTGCCCGTTTGTCTCTAC-3', 下游引物 5' 端以生物素标记, 序列如下: 5' -Biotin-GATGATGTGGTATTGGGGGC-3'. PCR 扩增条件为, 94 °C 变性 5 min; 94 °C 变性 30 s, 57 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s, 30 次循环, 最后 72 °C 延伸增加 5 min. 扩增产物经琼脂糖凝胶电泳证实存在目的条带, 再行产物杂交鉴定. 实验用药物为氧化苦参碱注射液(博尔泰力注射液), 由宁夏博尔泰力药物有限公司宁夏药物研究所提供, 批准文号: 宁卫药准字(1994)第 000029 号, 批号: 20001214.

1.2 方法 取鉴定的 8-12 周龄 HBV 转基因鼠 26 只, 雌雄不分随机分为 3 组, 生理盐水组(9 只), 氧化苦参碱低剂量组(8 只)和氧化苦参碱高剂量组(9 只), 分别予生理盐水, 氧化苦参碱 50 mg/kg 和氧化苦参碱 100 mg/kg, 腹腔注射, 1 次/d. 治疗 30 d 后处死小鼠, 分别取肝脏组织进行匀浆抽提蛋白, 测定组织中 HBsAg 和 HBeAg 量, 肝组织固定后免疫组化检测 HBsAg 和 HBcAg. (1) ELISA 检测肝组织中 HBsAg 和 HBeAg. 取 HBV 转基因小鼠肝脏组织 1-2 g 置于蛋白抽提液匀浆抽提蛋白质. 运

用紫外分光光度仪测定蛋白抽提液中的蛋白质浓度, 分别测定样品在 260 nm 和 280 nm 的光密度值, 计算二者的比值, 并且按照如下公式计算蛋白质浓度: 蛋白质浓度(g/L) = $F \times OD_{280} \times \text{稀释倍数}$ (F 为校正因子). 检测 HBsAg 和 HBeAg 的 ELISA 试剂盒购自上海华美生物工程公司, 具体检测方法按试剂盒推荐的方法进行. 为使检测结果有较强的可比性, 每孔所加的总蛋白的量基本相同. (2) 免疫组织化学检测肝组织中 HBsAg 和 HBcAg. 兔抗人 HBsAg、生物素化的羊抗兔、羊抗人 HBcAg、生物素化的兔抗羊均购自福州迈新生物工程公司. 每次实验均设阳性对照和阴性对照, 阳性对照以人肝组织 HBsAg 和 HBcAg 阳性作为阳性对照, 结果显示为阳性; 阴性对照以 PBS 代替一抗, 结果显示阴性.

统计学处理 测定值以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示. 用 SAS 软件包 Dunnett's 检验和秩和检验进行统计学处理. $P < 0.05$ 为差异有显著性.

2 结果

我们所用的 396 只 HBV 转基因鼠中, 共检测到 HBV DNA 整合转基因鼠 137 只, 占 34.6%, 其中血清中复制 HBV DNA 的转基因鼠共 26 只, 占 6.6%.

ELISA 检测肝组织匀浆中 HBsAg 和 HBeAg 氧化苦参碱治疗后 HBV 转基因鼠肝脏组织匀浆 HBsAg ($A: 2.18 \pm 0.47$ 和 2.12 ± 0.42), 与生理盐水组相比 ($A: 2.46 \pm 0.55$), 虽有所降低, 但统计学无显著差异 ($F = 1.29$, $P > 0.05$). 氧化苦参碱治疗后 HBV 转基因鼠肝脏组织匀浆 HBeAg ($A: 0.52 \pm 0.13$ 和 0.42 ± 0.19), 与生理盐水组相比 ($A: 0.74 \pm 0.15$), HBV 转基因鼠经氧化苦参碱高和低剂量组治疗后, 肝脏组织 HBeAg 量明显降低 ($F = 9.09$, $P < 0.01$), 但在氧化苦参碱高和低剂量组之间无显著性差异 ($F = 1.58$, $P > 0.05$).

免疫组织化学检测肝组织中 HBsAg 和 HBcAg HBsAg 和 HBcAg 阳性在肝细胞内呈棕黄色, 依据肝组织内阳性细胞数可分为三级: 肝组织内仅有个别散在的阳性细胞为 +, 除了散在的阳性细胞外, 可见少数成群的阳性细胞为 ++, 出现多数成堆的阳性细胞为 +++. 生理盐水组, 氧化苦参碱低和高剂量组肝组织内 HBsAg 阳性细胞数变化不明显, 统计学无显著性差异 ($\chi^2 = 1.61$, $P > 0.05$). 生理盐水组、氧化苦参碱低和高剂量组的 HBcAg 检测 0, +, ++, +++ 分别为 0, 1, 4, 4; 3, 3, 2, 0 和 4, 4, 1, 0 例. 氧化苦参碱高剂量组肝组织内 HBcAg 阳性细胞数明显低于生理盐水组 ($\chi^2 = 4.73$, $P < 0.05$), 而生理盐水组与氧化苦参碱低剂量组, 氧化苦参碱低和高剂量组之间均无显著性差异.

3 讨论

Chisari et al^[25] 通过受精卵显微注射法, 建立的能表达 HBsAg 的转基因小鼠模型, 为抗 HBV 药物的筛选研究开辟了新的途径. Morrey et al^[26, 27] 利用已知对 HBV 感染

有明确疗效的拉米呋啶和无效的 zidovudine 对高水平复制 HBV 转基因小鼠进行干预试验, 证实了这种小鼠作为抗病毒药物筛选模型的可行性. 我们用显微注射法建立的 HBV 转基因鼠进行实验, 结果显示 HBV 基因组 DNA 已整合至小鼠基因组, 且能有效表达, 证明获得了携带 HBV 全基因组小鼠, 本实验 396 只 HBV 转基因鼠中, 共检测到 HBV DNA 整合转基因鼠 137 只, 占 34.6% (137/396), 其中血清中复制 HBV DNA 的转基因鼠共 26 只, 占 6.6% (26/396). 血清中 HBV DNA 的存在, 说明 HBV 基因在小鼠体内有复制, 表明本实验所建立的 HBV 转基因小鼠可用于观察药物对 HBV 表达的影响. 然而, 该模型的制备技术要求高, 设备昂贵, 成功率低, 推广应用有一定的难度, 且同人乙型肝炎的复杂表现尚有些差异, 因此在研究药物疗效时需考虑及注意^[28-34].

氧化苦参碱是从苦参及苦豆子中提取的生物碱, 国内学者通过氧化苦参碱的基础和临床研究发现氧化苦参碱有抗 HBV 作用^[14, 16, 20, 21], 因此开发和应用我国中草药资源治疗慢性乙型病毒性肝炎, 将有十分重要的社会和经济意义. 体外实验表明^[14, 20], 氧化苦参碱对 HBV DNA 转染的细胞株 2.2.15 细胞分泌 HBsAg 和 HBeAg 有抑制作用, 在一定范围内随着药物浓度增加及作用时间延长, 抑制率逐渐增高, 在同一浓度和同一作用时间下, 都表现为对 HBsAg 的抑制率高于对 HBeAg 的抑制率. HBV 转基因鼠体内研究发现^[21], HBV 转基因鼠分别用氧化苦参碱 100 mg/kg、200 mg/kg、300 mg/kg 1 次/d 腹腔注射 30 d 后, 肝内 HBsAg 和 HBeAg 的量与对照组相比均有明显的下降, 在各剂量组之间无显著性差异. 我们的临床研究显示^[16]氧化苦参碱可用于治疗慢性乙型病毒性肝炎, 对 HBeAg 和 HBV DNA 阴转率在 40.0% 左右, 与 α -干扰素等转阴率相比较差异不显著, 表明氧化苦参碱是治疗慢性乙型病毒性肝炎比较理想的药物. 我们发现 HBV 转基因鼠经氧化苦参碱治疗后, 肝脏组织 HBcAg 或 HBeAg 量明显降低, 但氧化苦参碱对肝组织中 HBsAg 表达影响较少, 这可能与氧化苦参碱治疗疗程较短以及对 HBV 仅是抑制作用等因素有关. 这些实验结果说明, 氧化苦参碱有抑制 HBV 复制及抗 HBV 作用. 至于氧化苦参碱确切的抗 HBV 机制尚不十分明确, 从不多的研究推测其机制可能为: (1) 氧化苦参碱诱导细胞内某种物质 (如干扰素等细胞因子) 的产生, 从而加强了 HBV 基因产物的降解; (2) 氧化苦参碱的化学结构与嘌呤的结构类似, 其在细胞或体内可干扰 HBV 核酸的合成. 但其确切抗 HBV 机制还有待于深入探讨研究.

4 参考文献

- 1 Nguyen MH, Wright TL. Therapeutic advances in the management of hepatitis B and hepatitis C. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:593-601
- 2 Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828-1853
- 3 Ramrakhiani S, Bacon BR. Hepatology in the new millennium. *Advances in viral hepatitis, hepatic disorders, and liver transplantation. Med Clin North Am* 2000;84:1085-1105
- 4 Kinchington D. Recent advances in antiviral therapy. *J Clin Pathol* 1999;52:89-94
- 5 Doo E, Liang TJ. Molecular anatomy and pathophysiologic implications of drug resistance in hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2001;120:1000-1008
- 6 Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology* 2000; 118(2 Suppl 1):S83-103
- 7 Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. *Ann Intern Med* 2000; 132:723-731
- 8 Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-1568
- 9 Chin R, Locarnini S. Treatment of chronic hepatitis B: current challenges and future directions. *Rev Med Virol* 2003;13:255-272
- 10 Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, Wong DK, Wong WM, Chan AO, Wong BC, Lai CL. A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut* 2003; 52:416-419
- 11 Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-1856
- 12 Yao N, Hong Z, Lau JY. Application of structural biology tools in the study of viral hepatitis and the design of antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:1350-1363
- 13 陈紫喧, 李继强, 曾民德, 陆伦根, 邱德凯, 茅益民, 范竹萍, 华静. 氧化苦参碱抗丙型肝炎病毒的体外实验研究. *中华肝病杂志* 2001;9(增刊):12-14
- 14 李继强, 陈紫喧, 曾民德, 陆伦根, 邱德凯, 茅益民, 范竹萍, 华静. 氧化苦参碱抗乙型肝炎病毒的体外实验研究. *中华消化杂志* 2001;21:550-552
- 15 杨文卓, 曾民德, 范竹萍, 茅益民, 宋育林, 贾一韬, 陆伦根, 陈成伟, 彭延申, 朱红音. 氧化苦参碱防治半乳糖胺诱导大鼠肝纤维化的实验研究. *中华肝病杂志* 2002;10:193-196
- 16 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 万谟彬, 李成忠, 陈成伟, 傅青春, 王吉耀, 余为民, 蔡雄, 叶军, 周霞秋, 王晖, 巫善明, 唐美芳, 朱金水, 陈维雄, 张惠泉. 氧化苦参碱胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床研究(I). *肝脏* 2002;7:218-221
- 17 茅益民, 曾民德, 陆伦根, 李继强, 万谟彬, 李成忠, 陈成伟, 傅青春, 王吉耀, 余为民, 蔡雄, 叶军, 周霞秋, 王晖, 巫善明, 唐美芳, 朱金水, 陈维雄, 张惠泉. 氧化苦参碱胶囊治疗慢性病毒性肝炎肝纤维化的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床研究(II). *肝脏* 2002;7:222-225
- 18 李继强, 陆伦根, 华静, 吴亚云, 曾民德. 氧化苦参碱对大鼠肝星状细胞增生的影响. *上海医学* 1999;22:598-599
- 19 李继强, 李超群, 曾民德, 余祥奎, 李国钦, 范建高, 华静, 邱德凯, 萧树东. 氧化苦参碱治疗慢性丙型肝炎的初步研究. *中国中西医结合杂志* 1998;18:227-229
- 20 陆海英, 王勤环, 曾争, 于敏, 席宏丽, 张乃临, 公维波, 张国庆, 刘丹. 不同剂型苦参素体外抗 2.2.15 细胞乙型肝炎病毒的作用及其作用机制的研究. *中国中西医结合杂志* 2002;22:168-169
- 21 Chen XS, Wang GJ, Cai X, Yu HY, Hu YP. Inhibition of hepatitis B virus by oxymatrine in vivo. *World J Gastroenterol* 2001; 7:49-52
- 22 Chen YX, Mao BY, Jiang JH. Relationship between serum load of HBV-DNA and therapeutic effect of oxymatrine in patients with chronic hepatitis B. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2002; 22:335-336
- 23 Yu YY, Wang QH, Zhu LM, Zhang QB, Xu DZ, Guo YB, Wang CQ, Guo SH, Zhou XQ, Zhang LX. A clinical research on oxymatrine for the treatment of chronic hepatitis B. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2002;10:280-281
- 24 Wang BE. Treatment of chronic liver diseases with traditional Chinese medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):E67-70

- 25 Chisari FV, Pinkert CA, Milich DR, Filippi P, McLachlan A, Palmiter RD, Brinster RL. A transgenic mouse model of the chronic hepatitis B surface antigen carrier state. *Science* 1985; 230:1157-1160
- 26 Morrey JD, Bailey KW, Korba BE, Sidwell RW. Utilization of transgenic mice replicating high levels of hepatitis B virus for antiviral evaluation of lamivudine. *Antiviral Res* 1999;42:97-108
- 27 Morrey JD, Korba BE, Sidwell RW. Transgenic mice as a chemotherapeutic model for hepatitis B virus infection. *Antivir Ther* 1998;3(Suppl 3):59-68
- 28 Barone M, Maiorano E, Ladisa R, Cuomo R, Pece A, Berloco P, Caruso ML, Valentini AM, Iolascon A, Francavilla A, Di Leo A, Ierardi E. Influence of ursodeoxycholate-enriched diet on liver tumor growth in HBV transgenic mice. *Hepatology* 2003; 37:880-886
- 29 Dong Y, Xi H, Yu Y, Wang Q, Jiang K, Li L. Effects of oxymatrine on the serum levels of T helper cell 1 and 2 cytokines and the expression of the S gene in hepatitis B virus S gene transgenic mice: a study on the anti-hepatitis B virus mechanism of oxymatrine. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1299-1306
- 30 Xiong Y, Jia Y, Wang H, Liu G, Ren H, Zhuo Z, Zhang D. Hepatitis B virus transgenic mice for the model of anti-hepatitis B virus drug study. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2001;9: 19-21
- 31 Kajino K, Kamiya N, Yuasa S, Takahara T, Sakurai J, Yamamura K, Hino O. Evaluation of anti-hepatitis B virus (HBV) drugs using the HBV transgenic mouse: application of the semiquantitative polymerase chain reaction (PCR) for serum HBV DNA to monitor the drug efficacy. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:43-48
- 32 Julander JG, Sidwell RW, Morrey JD. Characterizing antiviral activity of adefovir dipivoxil in transgenic mice expressing hepatitis B virus. *Antiviral Res* 2002;55:27-40
- 33 Ilan E, Burakova T, Dagan S, Nussbaum O, Lubin I, Eren R, Ben-Moshe O, Arazi J, Berr S, Neville L, Yuen L, Mansour TS, Gillard J, Eid A, Jurim O, Shouval D, Reisner Y, Galun E. The hepatitis B virus-trimera mouse: a model for human HBV infection and evaluation of anti-HBV therapeutic agents. *Hepatology* 1999;29:553-562
- 34 Akbar SK, Onji M. Hepatitis B virus (HBV)-transgenic mice as an investigative tool to study immunopathology during HBV infection. *Int J Exp Pathol* 1998;79:279-291

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助工作 中期检查暨交流座谈会会议纪要

由国家自然科学基金委员会科学基金杂志部主办,西北有色金属研究院稀有金属杂志社承办的“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助工作中期检查暨交流座谈会”于2003-11-25~26日在西安举行。国家自然科学基金会管理科学部副主任黄海军和数理科学部、生命科学部代表共40人出席会议。

《中国物理快报》、《世界胃肠病学杂志》和《计算机科学技术学报》三刊的负责人介绍了各自网站的开发过程、功能及特点。对于科学基金杂志部提出的建立重点学术期刊综合网站的构想,与会代表反响热烈,认为此举对进一步提升重点学术期刊在国内、外的知名度,扩大国际影响将起到积极作用。

会上32个受资助期刊就本刊2002-2003年的工作进展分别进行了汇报,并就目前存在的问题和下一步的改革设想等进行介绍与交流。主要体现在以下四个方面。

1 加快期刊的国际化进程

为适应期刊发展,大部分期刊的编委会进行了换届或改选,使一批年富力强活跃在国际科技前沿的青年学者充实进来,不仅使编委会的平均年龄有所下降,而且带来新的学术思想和管理理念。如《中国科学》采用国际流行的编委责任制,真正做到由科学家直接掌握办刊方向和标准。

2 期刊质量逐步提高

受基金资助的学术期刊在科研工作者中的影响力大大增强,稿源扩大,来稿量增加,稿件质量也明显提高,使期刊能够保持较高退稿率,从而保证了期刊质量。期刊质量的提高又在SCI影响因子和被引频次上得以体现,更进一步扩大了期刊的影响,增强了期刊的吸引力,形成了良性循环。1999年,“重点学术期刊专项基金”刚开始实施时,国内受资助的科技期刊的影响因子只有两刊在0.5以上,被引频次最高只有853次,没有一刊超过1000次。而到目前,影响因子超过1的期刊已经达到5个,最高的已经超过2.532;被引频次超过1000次的已经有8刊。国内检索系统的情况则更好。

3 开发使用网络办公系统

不少期刊认识到实现办公自动化是提高工作效率、缩短出版周期的基础。两年前,大部分期刊利用基金资助款添置电脑、传真机、扫描仪等设备。在此基础上,许多编辑部已投资开发了自己的网络办公系统,在统一化、规范化、标准化的界面内,实现了作者投稿、编辑加工、专家审稿、作者查询及签发的网络化,并在实践中不断改进和完善,大大提高了工作效率。

4 建立并完善期刊网站

随着信息技术的迅猛发展,不仅编辑出版业告别传统的模式,进入“光与电”的时代,整个科技期刊界都面临一场新的革命,即计算机网络所创造的新的资源架构,科技期刊将走进数字化与网络时代。许多期刊早已意识到这一发展趋势,纷纷投入资金和人力着力搞好期刊网站建设。据统计,32个重点学术期刊中,已有26个建立了自己的主页或网站,另有2个正在筹建当中,其中18个期刊实现了期刊目次、摘要及全文上网,有些期刊电子版的检索和查询功能已达到国际水平。

(莫京, 武长白整理)