

药物与肝星状细胞的表型调控

裴晓丹, 吴建辉, 孙祖越, 曾小菲

裴晓丹, 曾小菲, 辽宁大学环境科学学院 辽宁省沈阳市 110036
吴建辉, 孙祖越, 上海市计划生育科学研究所药理毒理学研究室, 中国
生育调节药理毒理检测中心 上海市 200032
项目负责人: 孙祖越, 200036, 上海市计划生育科学研究所药理毒理学研
究室, 中国生育调节药理毒理检测中心. Sunzy64@163.com
电话: 021-64223344
收稿日期: 2004-09-24 接受日期: 2004-10-11

摘要

近年来,肝星状细胞在调节肝纤维化过程中的重要作用逐渐被人们所认识. 目前, 对其表型调控的研究成为众多学者的研究热点. 本文对近年来众多能够调控肝星状细胞表型变化的药物及其作用机制做一简要的归纳.

裴晓丹, 吴建辉, 孙祖越, 曾小菲. 药物与肝星状细胞的表型调控. 世界华人
消化杂志 2004;12(11):2660-2663

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2660.asp>

0 引言

肝脏疾患是一类严重危害人们健康的疾病, 其中肝纤维化是这个过程的中间及关键环节, 肝星状细胞(Hepatic stellate cell, HSC)在肝纤维化过程中扮演着重要的角色, 他是激活整个事件的开端. HSC位于肝窦Disse间隙内, 在肝损伤过程中被激活经表型转化成为肌成纤维细胞, 表达各种细胞外信号传导通路, 产生大量以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分和细胞因子, 是肝纤维化形成的中心环节^[1]. 目前, 对于能够影响HSC表型变化的药物研究成为当前研究的一个热点. 本文就对能够调控HSC的药物做一简要综述.

1 拮抗促纤维化细胞因子类药物

这类药物主要是通过拮抗促纤维化因子的活性, 从分子水平上干预纤维化的发生、发展, 其途径包括使用细胞因子抗体、细胞因子受体拮抗剂、信号传导阻断剂等. 包括苦参碱、奥曲肽、氨氯吡咪、细胞外调节蛋白激酶特异抑制剂PD98059和日本草药TJ-9等.

1.1 抗血小板衍生生长因子类药物 目前认为在众多的与肝组织炎症相关的多肽生长因子中, 血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)被认为是对人鼠HSC最为有效的丝裂源. PDGF是Mr33 000的蛋白, 由A、B两条多肽链组成二聚体结构. 可能存在AA、BB和AB 3种形式. 其中PDGF BB促HSC增生作用最强. PDGF对HSC的促增生作用就是通过PDGF受体酪氨酸激酶介导的细胞信号传导作用而实现的^[2]. 因此, 阻断细胞信号传导通路的药物可能成为拮抗促纤维化

细胞因子类的药物. 细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)特异性抑制剂PD98059作用HSC, 可减少PDGF诱导的ERK活性, 同时完全抑制HSC分裂^[3], 并且使HSC趋化性降低57%. 另外, PDGF可增加一种HSC细胞外的pH调节剂Na⁺/H⁺交换子(一种蛋白质)的活性^[4], 促使HSC发生分裂. 氨氯吡咪(amiloride)一个Na⁺/H⁺交换子的抑制剂, 可减低由PDGF诱导的细胞分裂. 故认为Na⁺/H⁺在调节HSC分裂方面起重要的作用. 据资料表明^[5], PDGF还可以导致粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)磷酸化, 促进ERK活化, 引起细胞内Ca²⁺浓度增加, 加快HSC内DNA合成和有丝分裂, 促进细胞从G₁期向S期转化. 奥曲肽^[6]是目前治疗肝硬化门脉高压症合并食管静脉曲张出血最理想的药物, 他能即刻明显降低HSC-T6内Ca²⁺浓度, 而Ca²⁺浓度与促HSC增生有直接的关系^[7], 因此奥曲肽可能成为抑制HSC增生的潜在性药物. TJ-9^[8](Sho-aiko-o)是日本的一种传统草药, 也可以抑制PDGF-B诱导的HSC增生及蛋白质合成. 1.2 抗转化生长因子类药物 转化生长因子β1(Transforming growth factor β1, TGFβ1)也是目前最强有力的促纤维化因子之一^[9]. TGFβ1的促纤维化作用可能是通过以下途径实现的: (1)随着细胞活化, 内源性的TGFβ1诱导PDGF受体增加, 使细胞对强烈促细胞分裂剂PDGF反应性增强. (2)TGFβ1受体变化, 使介导细胞增生或胞外基质生成的信号通路被打乱, 促使细胞大量增生. 据报道^[10], 氧化苦参碱作用于传代的HSC可减少HSC TGFβ1的分泌总量, 抑制TGFβ1的活化及mRNA的表达. 由此可见, 苦参碱抑制HSC TGFβ1分泌量的作用机制至少部分源自于抑制TGFβ1基因的逆转录作用. 根据新的研究发现, 前列腺E2 (Prostaglandin E2, PGE2)可以抑制由TGFβ1引起的HSC活化^[11]. 环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是生物体内催化前列腺素合成的关键酶, 虽然以前曾经有过报道说, 在HSC中发现过COX的表达^[12], 但是COX与由TGFβ引起的HSC活化之间的关系还不清楚. 用COX抑制剂NS398作用于HSC, 发现HSC大量表达I型胶原蛋白, 相反在HSC中加入外源性的PGE2, 观察到由TGFβ诱导的胶原生成被抑制. 另外, 一种叫做坎利酮(canrenone)的兴奋剂也可以减少由TGFβ引起的HSC活化^[13].

1.3 其他类细胞因子拮抗剂 维生素A是人类必须摄取的营养物质之一, 虽然在人体的各种细胞中都有他的存在, 但大部分维生素A储存在肝脏里, 特别是在HSC

中. 体外的研究显示, 维生素 A 可以调节 HSC 的增生和胶原蛋白的过量分泌, 肝脏纤维化通常与肝脏中的维生素水平降低有关^[14]. 但是我们对肝纤维化时, 是否 HSC 中的维生素水平也会下降仍不清楚. 最近有研究显示, HSC 激活时细胞内视黄醇类如视黄酸(retinoic acid, RA)的含量下降, 同时细胞液视黄醇结合蛋白(cellular retinol binding protein, CRBP)、视黄醇类核内受体RAR(retinoic acid receptor)及RXR(retinoid X receptor) mRNA 水平降低^[15-16], 他们是参与维生素 A 新陈代谢的关键物质, 故可以推测维生素 A 在调节 HSC 增生的过程中起到了一定的作用. 虽然其中的机制还不清楚, 但核激素受体, 如过氧化物酶增生体活化受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR α , β and γ)可能起到了重要的作用^[17]. 因此, 维生素 A 也是一种潜在的细胞信号阻断剂.

HSC 还可以分泌一种叫做瘦体素(leptin)的细胞因子^[14], 他可以通过 ERK 途径抑制 HSC 凋亡, 是一种强烈的 HSC 增生的促效因子. 因此, 寻找相应的 leptin 抑制剂, 为抗 HSC 活化增生开辟了一条新途径.

2 清除自由基型药物

当肝脏损伤时, 许多病理炎症细胞可以产生大量自由基, 其主要成分为活性氧(reactive oxygen species, ROS). 这些自由基可引起脂质过氧化, 导致了一些细胞外信号调节激酶信号通路的改变, 从而引发 HSC 的活化及增生, 由此可见这类自由基在整个 HSC 激活事件中扮演了一个“导火线”的角色. 这类清除自由基类型的药物包括丹参、木犀草素和雌激素等.

2.1 丹参 抑制脂质过氧化是丹参抗 HSC 活化的重要机制之一^[15], 由丹参提取的单体 IH764-3, 是他的有效成分之一, IH764-3 作用于体外培养的 HSC, 能下调 FAK mRNA 的表达. FAK 为酪氨酸激酶家族中的一种, ROS 作用于 FAK, 导致 FAK 残基磷酸化, 并同胞质内某些信号蛋白中的 SH-2 区结合, 导致细胞发生磷酸化, 同时启动多种信号传导途径, 引起细胞的异常增生、分化和胶原大量生成. 研究显示^[16], 不同剂量的 IH764-3 干预 H₂O₂ 刺激的 HSC, 通过³H-胸腺嘧啶(³H-TdR)、³H-脯氨酸(³H-pro)掺入法测定 HSC 增生及胶原合成能力, 应用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测 FAK mRNA 的表达. 不同剂量的 IH764-3(10, 20, 30, 40 mg/L)作用于 HSC 48 h 及 30 mg/L IH764-3 作用于 HSC 不同时间(12, 24, 48 h), 与单纯的 H₂O₂ 组相比, HSC 增生明显被抑制($P < 0.05$), 胶原合成能力降低($P < 0.05$), FAK mRNA 的表达下降. 丹参还可以减少 TGF β 1 的分泌总量和活性型 TGF β 1 的含量^[17]. HSC 激活后分泌的胶原上两条多肽链基因的启动子上均有 TGF β 1 的作用位点. 由此可见, TGF β 1 与胶原蛋白的相互作用至少有一部分是发生在转录水平上的. 因此推测丹参抑制 TGF β 1 刺激的大鼠肝星状细胞 I 型、

III 型胶原基因的表达, 这种作用可能有一部分是通过抑制胶原蛋白的基因转录而实现的. 研究还发现, 经丹参作用后的 HSC, Smad3 蛋白减少了^[18], Smad3 是 TGF- β 信号通路的中介分子, 被 SARA(Smad anchor for receptor activation)招募到 TGF- β 受体激酶上来进行磷酸化, 磷酸化诱导的 Smad3 寡聚化是 TGF- β 信号通路从 Smad3 与受体结合转向 Smad3 诱导基因表达的关键过程. 丹参减少了 Smad3 蛋白的表达, 打乱了 TGF β 的信号通路, 进而抑制了 TGF β 的表达、HSC 的增生和 I 型胶原蛋白的分泌. 另外, 丹参还可以诱导体外培养的 HSC 发生凋亡.

2.2 木犀草素 木犀草素是金银花、荆芥、菊花、白毛夏枯草等药物中主要的成分. 实验研究发现木犀草素可以抑制 HSC 增生及其胶原合成. 从 Wistar 大鼠肝脏分离培养 HSC, 并用³H-TdR 和³H-pro 同位素掺入实验、基因探针原位杂交等技术研究了木犀草素对 HSC 增生、胶原基因表达的影响^[19]. 研究表明当木犀草素的浓度分别达到 10 μ mol/L 和 20 μ mol/L 时可抑制 HSC 增生和胶原合成, 其作用呈剂量依赖关系; 25 μ mol/L 木犀草素使 I、III 型前胶原 mRNA 的表达降低, 其中 I 型前胶原基因表达的降低具有统计学差异. 国内外研究表明木犀草素为很强的自由基清除剂, 具有抑制 iNOS 表达和 NO 合成的作用^[20], 而肝纤维化过程中自由基和 NO 合成增加被认为是 HSC 活化和 ECM 合成增加的重要因素之一^[21].

2.3 雌激素 雌二醇及其衍生物具有很强的内源性抗氧化作用, 可以降低肝脏中脂质过氧化水平^[22]. 肝脏并非性激素作用的靶器官, 但肝脏中存在高亲和力、低容量的雌激素受体, 能对雌激素产生反应. 在 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化动物模型中, 将动物连续给予雌激素(苯甲酸雌二醇 1 mg/kg), 观察结果与纤维化模型相比, 肝星状细胞对 α -平滑肌肌动蛋白的表达明显被抑制. 同时, HSC 活化时, 分泌的 I、III 型胶原也减少, 故推断雌激素这种抑制 HSC 活化促 ECM 降解的作用可能与雌二醇的清除自由基作用有关.

3 诱导 HSC 凋亡的药物

自 1997 年 Saile *et al* 通过 HSC 的体内和体外研究发现, 在 HSC 激活的过程中, 伴随有细胞凋亡的发生, 通过诱导 HSC 凋亡可以抑制 HSC 的增生, 减少活化的 HSC 数量, 从而达到逆转肝纤维化发生的作用^[23]. 目前, 能够诱导 HSC 发生凋亡的药物有姜黄素、丹参、干扰素和整合素等.

3.1 姜黄素 姜黄素(curcumin)是热带植物姜黄的主要成分, 体外培养的肝星状细胞经 20, 40, 60 μ mol/L 姜黄素作用 24h 后, 流式细胞仪检测到明显的亚 G₁ 峰, 各组的凋亡指数(%)分别为 15.3 \pm 1.88, 26.7 \pm 2.79 和 37.6 \pm 4.38, 而对照组为 1.9 \pm 0.64, 差异性显著; 透射电镜下观察到细胞皱缩, 核染色质浓缩沿核膜排列并出现凋亡小体;

琼脂糖凝胶电泳上见到明显的DNA梯度带^[24]。据国外的相关资料的报道^[25]：姜黄素诱导HSC凋亡可能是通过激活过氧化物酶增生体活化受体PPAR- γ 的表达来实现的。当HSC活化时，PPAR- γ 的含量急剧减少。相反，用PPAR- γ 促效药刺激其表达，同样可以抑制HSC活化。而实验表明，姜黄素可以在活化的HSC中刺激PPAR- γ 的表达并抑制TGF β 受体的基因表达，打乱TGF β 的信号传导途径。由此推断，姜黄素对TGF- β 的抑制作用是通过增加PPAR- γ 活性来介导的。虽然，我们对这个过程的具体机制还不是十分清楚，但是该结果至少为姜黄素诱导HSC凋亡的机制提供一种新的解释。另外，姜黄素无毒的特点使他成为抗纤维化的潜在药物。

3.2 丹参 丹参作用于体外培养的HSC，48 h后在透视镜和流式细胞仪上均观察到了细胞凋亡。丹参是一种成分复杂的药物，他诱导HSC发生凋亡可能是通过多种途径来实现的。有人发现丹参可以促进激活的HSC大量表达死亡因子FasL(又称CD95-L)^[26]。死亡因子FasL与靶细胞膜上的特异受体Fas结合，启动凋亡程序导致细胞凋亡是机体内细胞凋亡的主要途径。其次，丹参干预整合素介导的HSC细胞信号转导也能促进HSC凋亡^[27]。整合素介导的HSC细胞信号转导并不是十分清楚，FAK可能起到了核心的作用。

3.3 整合素和干扰素 整合素是一类位于细胞表面的糖蛋白受体家族分子，也是HSC上的主要黏附受体，其配体为基质分子而非细胞因子，能识别黏附基质分子如精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)三肽序列。用含有RGD的可溶性肽链序列阻断整合素与配体结合，将信号转入细胞，可诱导细胞凋亡。用可溶性的四肽序列RGDS作用于HSC，48 h后观察到凋亡调节蛋白p53表达增加，Bcl-2/Bax比率显著降低。

临床发现干扰素- α (interferon- α ，INF- α)有特异性的抗肝纤维化作用，但其作用机制尚不清楚。有人用INF- α 作用于体内和体外培养的HSC，经TUNEL法检测后发现了细胞凋亡^[28-29]，故推断诱导HSC凋亡是其抗纤维化的机制之一。但也有人在体外培养的HSC中观察到了INF- α 抑制HSC凋亡的作用^[30]。究竟干扰素对HSC凋亡起什么作用，等待着进一步的探讨。

4 结语

综合目前的研究结果，HSC在逆转肝纤维化的过程中起到了关键性的作用。随着细胞生物技术、基因工程技术等技术的发展，各国学者着手于HSC表型变化的调控机制的研究已经取得了较大的突破。相信在不久的将来，一定会找到高效、无毒且针对HSC特异性表达的调控剂。

5 参考文献

- 1 聂广. 中药对肝脏细胞凋亡影响的研究. 中国中西医结合消化杂志 2002;9:249-253
- 2 程红球, 张赤志, 杨玲, 朱清静. PDGF受体酪氨酸激酶介导的细胞信号在HSC增生中的作用. 中西医结合肝病杂志 2002; 12:63-65
- 3 Gao R, Ball DK, Perbal B, Brigstock DR. Connective tissue growth factor induces c-fos gene activation and cell proliferation through p44/42 MAP kinase in primary rat hepatic stellate cell. *J Hepatol* 2004;40:431-438
- 4 Inoue T, Jackson EK. Strong antiproliferative effects of baicalin in cultured rat hepatic stellate cells. *Eur J Pharmacol* 1999;378:127-135
- 5 Carloni V, Pinzani M, Giusti S, Romanelli RG, Parola M, Bellomo G, Failli P, Hamilton AD, Sebt SM, Laffi G, Gentilini P. Tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase by PDGF is dependent on ras in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2000;31:131-140
- 6 黄春, 丁惠国, 徐燕琳, 唐淑珍, 王宝恩, 贾继东, 赵春惠. 奥曲肽对肝星状细胞钙离子浓度的影响及其意义. 中华消化杂志 2002; 22:508-510
- 7 Yee HF Jr. Ca⁺ and rho signaling pathways: two paths to hepatic stellate cell contraction. *Hepatology* 2001;33:1007-1008
- 8 Kayano K, Sakaida I, Uchida K, Okita K. Inhibitory effect of the herbal medicine Sho-Saiko-to (TJ-9) on cell proliferation and procollagen gene expression in cultured rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 1998;29:642-649
- 9 Roth-Eichhom S, Kuhl K, Gressner AM. Subcellular localization of transforming growth factor β and the latent TGF β binding protein in rat hepatocytes and hepatic stellate cells. *Hepatology* 1998;28:1588-1596
- 10 卢清, 张继明, 尹有宽, 张清波, 郭祥惠. 氧化苦参碱对大鼠肝星状细胞产生转化生长因子 β 1的影响. 中华医学实践杂志 2003; 2:675-677
- 11 Hui AY, Dannenberg AJ, Sung JJ, Subbaramaiah K, Du B, Olinga P, Friedman SL. Prostaglandin E(2) inhibits transforming growth factor beta1-mediated induction of collagen alpha (1)(I) in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2004;41:251-258
- 12 刘平, 河田则文, 沟口靖宏, 森泽成司. 丹酚酰性酸B对大鼠肝黏附性细胞不加氧酶活性及其产物的影响. 中国中药杂志 1994; 19:110-113
- 13 Caligiuri A, De Franco RM, Romanelli RG, Gentilini A, Meucci M, Failli P, Mazzetti L, Rombouts K, Geerts A, Vanasia M, Gentilini P, Marra F, Pinzani M. Antifibrogenic effects of canrenone, an antialdosterone drug, on human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2003;124:504-520
- 14 Lepreux S, Bioulac-Sage P, Gabbiani G, Sapin V, Housset C, Rosenbaum J, Balabaud C, Desmouliere A. Cellular retinol-binding protein-1 expression in normal and fibrotic/cirrhotic human liver: different patterns of expression in hepatic stellate cells and (myo)fibroblast subpopulations. *J Hepatol* 2004; 40:774-780
- 15 Chen A, Davis BH. The DNA binding protein BTEB mediates acetaldehyde-induced, jun N-terminal kinase-dependent α 1(I) collagen gene expression in rat hepatic stellate cells. *Mol Cell Biol* 2000;20:2818-2826
- 16 Chen A, Davis BH. UV irradiation activates JNK and increases α 1(I) collagen gene expression in rat hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 1999;274:158-164
- 17 Hellemans K, Rombouts K, Quartier E, Dittie AS, Knorr A, Michalik L, Rogiers V, Schuit F, Wahli W, Geerts A. PPARbeta regulates vitamin A metabolism-related gene expression in hepatic stellate cells undergoing activation. *J Lipid Res* 2003; 44:280-295
- 18 Saxena NK, Titus MA, Ding X, Floyd J, Srinivasan S, Sitaraman SV, Anania FA. Leptin as a novel profibrogenic cytokine in hepatic stellate cells: mitogenesis and inhibition of apoptosis mediated by extracellular regulated kinase(ERK) and Akt phosphorylation. *FASEB J* 2004;19:1612-1614
- 19 蒋树林, 姚希贤, 吕涛. 丹参抑制大鼠肝线粒体脂质过氧化. 世界华人消化杂志 2002;10:1253-1256
- 20 刘丽, 姜慧卿, 张晓岚. 丹参单体IH764-3对H₂O₂刺激肝星状细胞增生和胶原合成的影响及其机制. 中国应用生理学杂志 2003; 19:78-81
- 21 王海南, 胡义扬, 洪嘉禾, 刘平, 朱大元. 丹参酚酸B盐对肝星状细胞增殖与TGF β 1信号转导的影响. 中华肝脏病杂志 2002;10: 382-385

- 22 Zhao JF, Liu CH, Hu YY, Xu LM, Liu P, Liu C. Effect of salvianolic acid B on Smad3 expression in hepatic stellate cells. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:102-105
- 23 赵稳兴, 梁崇礼, 陈忠民, 庞荣清, 赵彬, 陈志龙. 木犀草素抑制肝星状细胞增殖及其胶原合成. *中华肝脏病杂志* 2002;10:204-207
- 24 Kim HK, Cheon BS, Kim YH, Kim SY, Kim HP. Effect of naturally occurring flavonoids on nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264.7 and their activity relationship. *Biochem Pharmacol* 1999;58:759-765
- 25 Kawada N, Seki S, Inoue M, Kuroki T. Effect of antioxidant, resveratrol, quercetin and N-acetylcysteine, on the functions of cultured rat hepatic stellate cells and Kuffer cells. *Hepatology* 1998;27:1265-1274
- 26 Liu Y, Shimizu I, Omoya T, Ito S, Gu XS, Zuo J. Protective effect of estradiol on hepatocytic oxidation damage[J]. *World J Gastroenterol* 2002;8:363-366
- 27 Saile B, Knittel T, Matthes N, Schott P, Ramadori G. CD95/CD95L-mediated apoptosis of the apoptosis of the hepatic stellate cell. A mechanism terminating uncontrolled hepatic stellate cells proliferation during hepatic tissue repair. *Am J Pathol* 1997;151:1265-1272
- 28 舒建昌, 赵景润, 杨冬华, 沈雁, 钟灿灿, 吕霞, 汤绍辉. 姜黄素对肝星状细胞增生与凋亡的影响. *中华消化杂志* 2004;24:282-285
- 29 Zheng S, Chen A. Activation of PPAR- γ is required for curcumin to induce apoptosis and to inhibit the expression of extracellular matrix genes in hepatic stellate cell *in vitro*. *Biochem J* 2004;384:149-157
- 30 罗云, 戴立里, 沈鼎明, 姚云清, 张大志, 王波. 丹参诱导大鼠肝星状细胞凋亡作用的研究. *重庆医学* 2003;32:1071-1072
- 31 姜慧卿, 张晓岚, 刘丽. 丹参单体通过下调粘着斑激酶诱导 H_2O_2 刺激的肝星状细胞凋亡. *中国病理生理杂志* 2003;19:18-21
- 32 许伟华, 吕晓霞, 朱菊人. 肝纤维化大鼠肝星状细胞凋亡体内研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:972-974
- 33 许伟华, 吕晓霞, 朱菊人. α 干扰素对肝星状细胞凋亡及其基因表达的影响. *中华肝脏病杂志* 2003;11:633-634
- 34 Saile B, Eisenbach C, El-Armouche H. Antiapoptotic effect of interferon-alpha on hepatic stellate cells (HSC): a novel pathway of IFN-alpha signal transduction via Janus kinase 2 (JAK2) and caspase-8. *Eur J Cell Biol* 2003;82:31-41

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

• 消息 •

World Journal of Gastroenterology 审稿要点

《World Journal of Gastroenterology, WJG》根据编委的审稿意见, 来稿分为优先发表、可以发表、修改后发表、修改后再审等项处理. WJG 为了确保其出版的每篇论文的学术质量, 特制定了以下评审要点. (1)题名: 是否准确反映了研究工作的科学问题, 内容是否简明而有特色. 若不符, 请提出具体修改意见. (2)摘要: 是否明确指出了研究的背景与目的、材料和方法、结果(包括重要数据)和结论, 创新点和重点科学问题是否与目的、材料和方法、结果(包括重要数据)和结论相符. (3)引言: 是否包括该研究的目的和与其他相关研究的关系. (4)材料和方法: 有无特色, 如大样本、安全性和有效性的随机、双盲双模拟、多中心平行对照临床试验、特殊病例、细胞或组织样品; 研究方法和技术的有无创新性、系统性或特色. 改进和创新方法的描述是否达到了他人可以重复或验证的要求, 实验对照的设计是否合理可靠, 统计学处理方法的使用是否恰当. (5)结果: 是否能得出较明确的科学结论, 实验证据是否充足. 临床研究重点应看其样本大小和统计学分析结果. (6)讨论: 是否条理分明, 有无系统的理论分析和有价值的科学结论. (7)参考文献: 文献引用是否恰当和充分, 特别是最新文献的引用情况. (8)综合评价: 论文的科学性、创新性和可读性是否能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

World Journal of Gastroenterology 电子版

《World Journal of Gastroenterology, WJG》网(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.asp>)于 2003-04-15 开通, 截止 2003-10-26 点击率已达 452392 人次. WJG 电子版由以下 7 个栏目组成. (1)期刊介绍: 编委成员, 编委成员简介, 编辑, 检索系统收录, 影响因子. (2)出版: 出版, 版权, 征订. (3)投稿: 投稿细则、文献综述、研究论文、研究快报、病例报告等的书写格式. (4)新闻: IM 收录期刊、JCR 报道的影响因子. (5)投稿查询: 提交用户名和密码, 可查询到稿件的全部流程, 共计 28 项. (6)电子期刊: 现刊和过刊(1995-2003), 全刊索引. WJG 电子期刊功能包括 HTM、PDF、摘要、相关性文献、被引频次、点击次数、下载次数、评论等. (7)参考文献链接: WJG 对刊出论文的全部参考文献与原文的首页进行校对, 保证了每条参考文献的作者、题名、年、卷号、页码、PMID 等内容正确性, 并与 PubMed 和 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.asp> 中的摘要及全文进行链接, 提高了参考文献的引用准确性, 也方便了读者查阅参考文献的全文及摘要.