

幽门螺杆菌对体外原代培养的人胆囊上皮细胞损伤作用

陈东风, 胡 轲, 易 萍, 刘为纹, 房殿春, 曹 红

陈东风, 胡轲, 易萍, 刘为纹, 房殿春, 曹红, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科 重庆市 400042

陈东风, 男, 1964-01-01, 重庆人, 汉族, 1999 年第三军医大学医学博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事胆囊疾病及脂肪肝的研究, 已发表论文 47 篇, 主篇医学专著 1 部, 参编专著 8 部。

国家自然科学基金资助项目, No. 39970039

项目负责人: 陈东风, 400042, 重庆市渝中区大坪长江支路 10 号, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科, dfchen9@hotmail.com.cn

电话: 023-68757342 传真: 023-68813806

收稿日期: 2003-10-09 接受日期: 2003-11-06

Effects of *Helicobacter pylori* on human gallbladder epithelial cells *in vitro*

Dong-Feng Chen, Lu Hu, Ping Yi, Wei-Wen Liu, Dian-Chun Fang, Hong Cao

Dong-Feng Chen, Lu Hu, Ping Yi, Wei-Wen Liu, Dian-Chun Fang, Hong Cao, Department of Gastroenterology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 39970039

Correspondence to: Dr. Dong-Feng Chen, Department of Gastroenterology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China. dfchen9@hotmail.com.cn

Received: 2003-10-09 Accepted: 2003-11-06

Abstract

AIM: To study the mechanism of *Helicobacter pylori* (*H pylori*) damage to human gallbladder epithelial cells (HGBEC).

METHODS: *H pylori* isolated from gallbladder were cultured in liquid medium, different concentration supernatants and sonicated extracts of *H pylori* cell were added into HGBEC in primary culture. The morphous changes of the HGBEC were observed and the levels of ALP, LDH, and GGT were also examined.

RESULTS: According to the culture curve of HGBEC, it was convenient to study the changes of HGBEC by adding *H pylori* sonicated extracts and *H pylori* culture supernatants. Both of *H pylori* sonicated extracts and *H pylori* culture supernatants had significant influence on *H pylori* morphous, HGBEC grew slowly, viability decreased, and detachment increased. Furthermore, cell rupture and died. The levels of ALP (33.84 ± 6.00 vs 27.01 ± 4.67 , $P < 0.05$), LDH (168.37 ± 20.84 vs 55.51 ± 17.17 , $P < 0.01$) and GGT (42.01 ± 6.18 vs 25.34 ± 4.33 , $P < 0.01$) increased significantly in the HGBEC culture supernates, which was time-and concentration-dependent. The damage effects on HGBEC in *H pylori* cultured liquid were stronger than in *H pylori* sonicated extracts.

CONCLUSION: The culture supernates and sonicated extracts of *H pylori* has obviously induced the damage to HGBEC.

Chen DF, Hu L, Yi P, Liu WW, Fang DC, Cao H. Effects of *Helicobacter pylori* on human gallbladder epithelial cells *in vitro*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(8):1835-1839

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*H pylori*)在体外对人胆囊上皮细胞(HGBEC)的损伤作用。

方法: 采用液体增菌及人胆囊上皮细胞原代培养研究 *H pylori* 对 HGBEC 的损伤作用。

结果: 从 *H pylori* 的生长曲线可知观察其他因素对 HGBEC 的影响在细胞生长最旺盛期即培养的 2-6 d 最为合适, *H pylori* 增菌上清液及菌体破碎液对培养的 HGBEC 形态学及上清酶学指标 ALP (33.84 ± 6.00 vs 27.01 ± 4.67 , $P < 0.05$), LDH (168.37 ± 20.84 vs 55.51 ± 17.17 , $P < 0.01$), GGT (42.01 ± 6.18 vs 25.34 ± 4.33 $P < 0.01$) 有明显影响。

结论: *H pylori* 增菌上清液及菌体破碎液对培养的 HGBEC 有明显损伤作用。

陈东风, 胡轲, 易萍, 刘为纹, 房殿春, 曹红. 幽门螺杆菌对体外原代培养的人胆囊上皮细胞损伤作用. 世界华人消化杂志 2004;12(8):1835-1839

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1835.asp>

0 引言

胆囊炎的致病因素很多^[1-6], 研究表明幽门螺杆菌(*Helicobacter pyloric*, *H pylori*)可以引起胆囊定植部位黏膜损伤及炎症反应^[7-9], 为探明这些胆囊黏膜的炎症及损害是否确与 *H pylori* 有关, 我们采用液体增菌及人胆囊上皮细胞原代培养方法探讨 *H pylori* 对人胆囊上皮细胞的损伤作用, 从而证明在临床胆囊炎的一些患者中, *H pylori* 是一种重要致病因素。

1 材料和方法

1.1 材料 将从胆囊分离培养所得的 *H pylori* 菌落挑转至改良布氏肉汤液体培养基中, 使终密度达到 $10^7/L$, 然后将菌液移入三角形抽滤瓶中, 用真空脂密封瓶塞, 从抽滤口接橡皮管并行抽气和换气, 然后用止血钳夹闭橡皮管, 使瓶内氧 50 ml/L; 置入 TH1-82 型台式恒温振荡器(上海跃进医疗仪器厂)固定, 37 °C, 150 r/min, 分别于 24, 48, 72 h 观察菌液混浊度, 并取菌液用 721 分光光度计测定 A_{660} 值($1.0 A_{660}$ 约相当于 $1 \times 10^{11}/L$)计算 *H pylori* 密度, 涂片革兰染色观察细菌状态; 结合

细菌密度及形态, 决定 *H pylori* 生长最旺盛期, 然后停止液体增菌培养, 将细菌密度调至 10^{11} /L, 离心取上清液及沉淀, 分离冻存于 -30°C 待用; *H pylori* 在液体培养基中生长良好, 经过 24–48 h 的振荡培养可以达到 10^{12} – 10^{13} /L 活菌密度, 此时细菌形态典型, 72 h 后活菌密度减少, 细菌形态不典型, 出现较多球形体, 故取培养 48 h 用以研究较为合适; 人胆囊上皮细胞 (human gallbladder epithelial cell, HGBEC) 经分离及原代培养后从 HGBEC 生长曲线中采用生长最旺盛期, 即培养 6 d 的体外原代胆囊上皮细胞进行研究^[10](图 1) 最为合适; 另外, 将布氏汤加入培养的 HGBEC 中作为对照组。

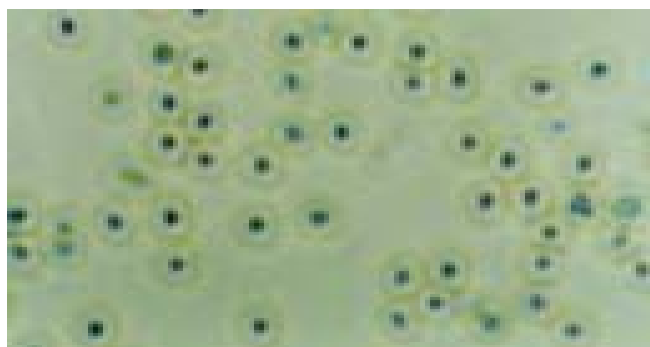


图 1 正常人胆囊上皮细胞(HGBEC)培养 $\times 400$.

1.2 方法 将含 10^{12} /L *H pylori* 的增菌液用超纯水稀释成含 *H pylori* 10^{11} /L, 离心所得上清液为原液, 再用超纯水稀释成 1/10, 1/100 浓度, 并用 $0.22\ \mu\text{m}$ 滤膜过滤后, -70°C 冻存备用; 再将前述离心沉淀加超纯水将细菌调至 10^{11} /L, 然后用超声细胞破碎仪, 输出功率 80 W, 1 min/次, 至革兰染色证实 *H pylori* 菌体全部破碎为止, 并稀释成 1/10, 1/100 浓度, 再用 $0.22\ \mu\text{m}$ 滤膜过滤, -70°C 冻存待用。在细胞对数生长期, 加入不同浓度 *H pylori* 增菌上清液各 150 μL 、不同浓度 *H pylori* 菌体破碎液及布氏肉汤各 150 μL , 在加入后 1, 2, 3 及 4 d 分别观察细胞形态、贴壁性变化, 且留取细胞培养上清液 -30°C 冻存, 在损伤最典型期收集细胞并用 30 g/L 戊二醛固定供电镜观察; 最后对细胞培养上清液酶学指标测定, 包括碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、谷氨酰转氨酶(GGT), 结果以 nKat/L 表示。

统计学处理 用 SSAP10.0 软件进行统计分析, 数据以 mean \pm SD 表示, 采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 差异显著。

2 结果

2.1 HGBEC 形态学变化 加入 *H pylori* 增菌上清原液后 2 d 开始, 光镜下细胞分裂减少, 成片贴壁的 HGBEC 开始出现松动, 有解离趋向; 3 d 细胞数量明显减少, 胞质疏松, 分裂相减少, 出现较明显的空泡化, 细胞运动减慢, 核色加深, 4 d 则见细胞破裂, 出现碎片, 也见细胞体积缩小, 核固缩, 细胞颜色变浅, 明显大小不一, 丧失黏附能力, 大量细胞死亡(图 2);

将 *H pylori* 上清菌液稀释后加入 HGBEC 中, 和加入此增菌原液组相比细胞损伤减轻, 存活时间延长, 贴壁持续时间较长; 加入 1/100 *H pylori* 上清液, 其细胞形态无明显变化, 也即 1/100 *H pylori* 上清对 HGBEC 损伤作用不明显; 对照组 (加入布氏肉汤液) 细胞变化与未加任何其他物质的 HGBEC 生长变化一致, 在 7 d 后才开始出现细胞活力减低, 数量逐渐减少, 于 14 d 培养的 HGBEC 全部死亡。电镜观察发现加入 *H pylori* 上清原液 3, 4 d 的 HGBEC 细胞零散、体积缩小, 胞质疏松肿胀, 线粒体肿胀可见到髓鞘样改变, 明显空泡化, 也可见到胞核固缩、染色质集聚, 分散成块, 局部区域胞核及核膜结构不完整, 甚至整个细胞核形成致密体, 乃至胞核结构消失, 细胞破碎(图 3), 说明 *H pylori* 上清液对 HGBEC 有明显的损伤作用, 空泡化明显, 该作用呈时间依赖性和剂量依赖性。



图 2 加入 *H pylori* 增菌液 4 d, HGBEC 完全死亡 $\times 400$.

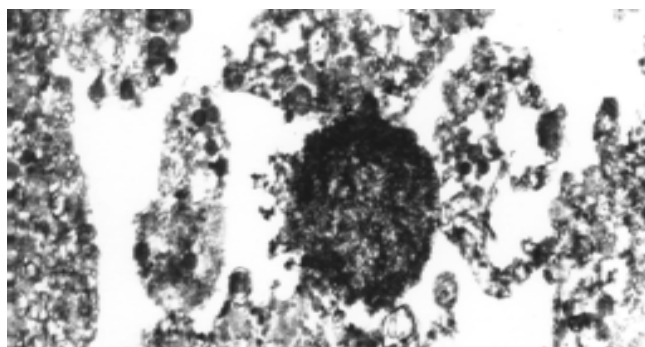


图 3 加入 *H pylori* 增菌液 4 d, HGBEC 胞核固缩, 空泡变, 细胞结构不完整 $\times 6\ 000$.



图 4 加入 *H pylori* 菌体破碎液 4 d, 大部分 HGBEC 形态基本正常, 少许 HGBEC 死亡 $\times 400$.

加入 *H pylori* 菌体超声破碎原液后 2 d 起, 光镜下原代培养的 HGBEC 便开始出现细胞分裂减少, 但细胞形态尚无明显改变; 3 d 出现贴壁细胞解离, 游离细胞运动减慢, 细胞形态开始出现变化, 随后可见细胞数量减少, 空泡化及 HGBEC 黏附性丧失, 细胞变形, 核固缩, 乃至细胞破裂、死亡, 但整个程度轻于 *H pylori* 上清液的作用。1/10 的菌体破碎液对 HGBEC 有轻微损伤作用, 1/100 则无明显损伤作用(图 4); 电镜下细胞可呈现不规则形态, 体积缩小, 胞质疏松, 可见空泡化, 但空泡化较加入 *H pylori* 上清液减少, 内质网、线粒体扩张, 核缩小, 染色质聚积, 细胞最后也出现破裂、死亡, 但整个程度较 *H pylori* 上清液损伤为轻(图 5)。

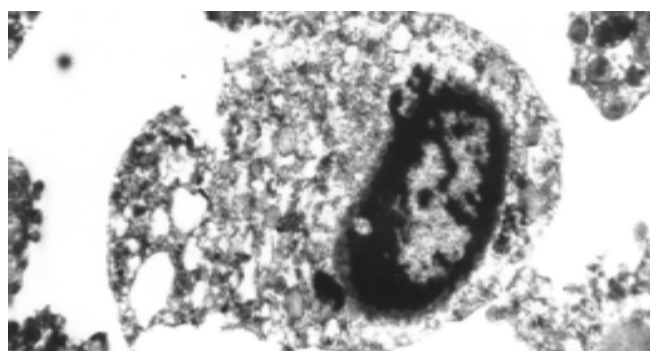


图 5 加入 *H pylori* 菌体破碎液 4 d, HGBEC 形态基本正常, 但有胞质空泡化 $\times 6000$ 。

2.2 HGBEC 培养上清液酶学变化 加入不同浓度增菌液对 HGBEC 培养上清液中, 三项酶学指标在任何 1 d 都显著高于对照组($P < 0.01$), 加入 1/10 *H pylori* 增菌液第 2, 3 d 时三项酶学指标仍显著高于对照组($P < 0.01$), 4 d 时只有 LDH 和 GGT 显著高于对照组($P < 0.01$); 加入 1/100 *H pylori* 增菌液后上清液中酶学指标与对照组比较皆无显著差异($P > 0.05$); 按时间进行观察, 加入 *H pylori* 增菌原液及 1/10 稀释液后, 上清液酶学指标逐天进行性升高($P < 0.01$), 但 4 d 与 3 d 比较则无显著性差异($P > 0.05$)。(图 6–8)。

加入 *H pylori* 菌体破碎液后 2, 3, 4 d HGBEC 培养上清液中 ALP, LDH, GGT 水平较对照组显著升高($P < 0.01$), 而加入 1/10, 1/100 菌体破碎液则上清液酶学指标无明显影响($P > 0.05$), 按时间顺序比较, 在加入 *H pylori* 菌体原液后 2 d 起, ALP, LDH, GGT 水平逐天进行性增高($P < 0.01$), 但 4 d 与 3 d 比较, 则无显著性增加($P > 0.05$)。(图 9–11)。

从上述结果可以看出, *H pylori* 增菌上清液对培养的 HGBEC 上清酶学指标有明显影响, 随着加入的 *H pylori* 增菌上清液浓度减小, 对酶学指标影响也逐渐减小, 即对细胞损伤、细胞通透性影响逐渐减小; *H pylori* 菌体破碎液也有类似的作用, 但较 *H pylori* 增菌上清液作用明显减弱。

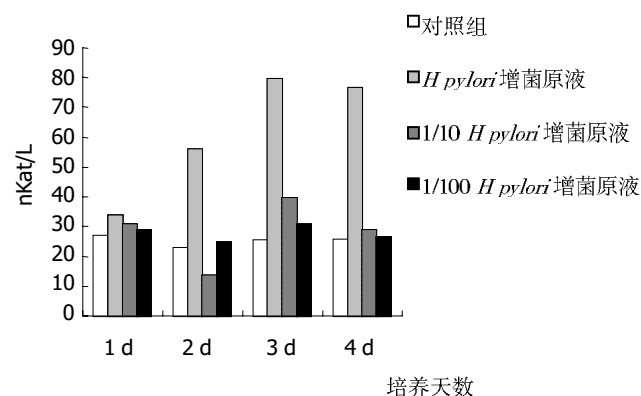


图 6 不同浓度 *H pylori* 增菌液对 HGBEC 培养上清液 ALP 影响。

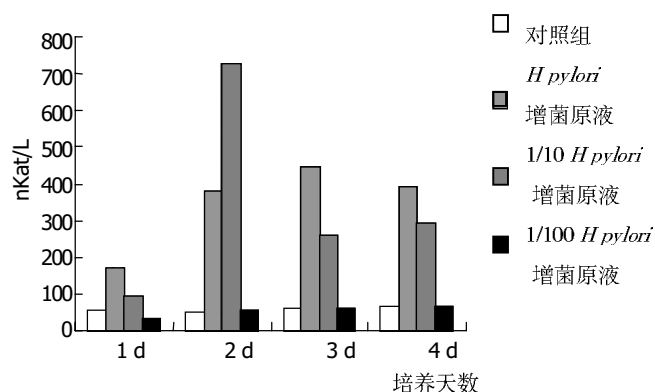


图 7 不同浓度 *H pylori* 增菌液对 HGBEC 培养上清液 LDH 影响。

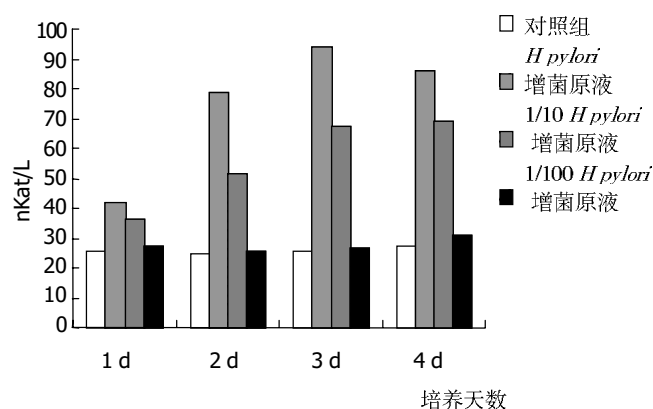


图 8 不同浓度 *H pylori* 增菌液对 HGBEC 培养上清液 GGT 影响。

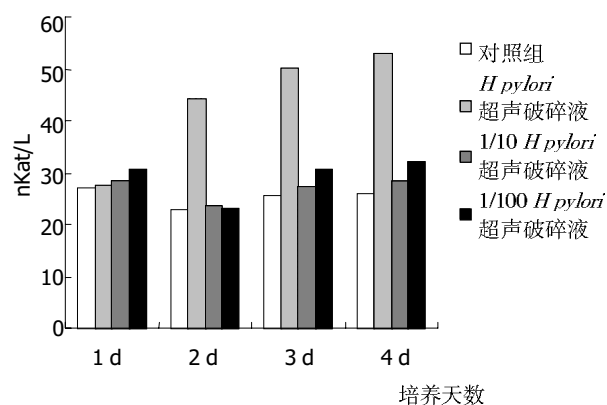


图 9 不同浓度 *H pylori* 菌体破碎液对 HGBEC 上清液 ALP 影响。

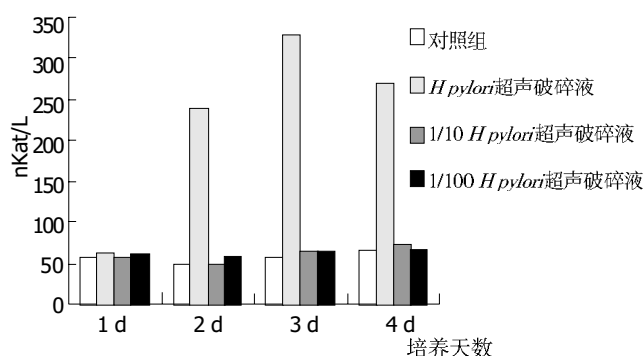


图 10 不同浓度 *H. pylori* 菌体破碎液对 HGBEC 上清液 LDH 影响.

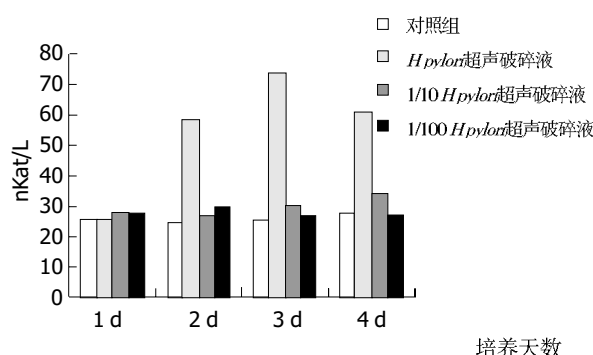


图 11 不同浓度 *H. pylori* 菌体破碎液对 HGBEC 上清液 GGT 影响.

3 讨论

我们发现加入 *H. pylori* 增菌上清液后, HGBEC 迅速出现细胞分裂、运动、黏附能力减弱, 随之出现明显的空泡化, 细胞破裂、坏死, 也有部分细胞呈现细胞凋亡; *H. pylori* 菌体破碎液也有类似作用, 但作用较弱. 导致上述变化的原因可能是 *H. pylori* 经液体增菌在持续振荡的条件下, 其毒性物质很容易从菌体中分泌到液体培养基内, 使得增菌上清液中含有许多毒性物质或代谢产物, 当将其进入培养的 HGBEC 中, 使得毒性物质作用于 HGBEC, 出现细胞膜受损, 通透性增加, 胞质疏松, 空泡化, 线粒体、内质网扩张, 核膜及核受损, 从而导致细胞分裂能力下降, 代谢障碍, 细胞最终破裂、死亡^[11-12]; 在光镜和电镜下见到的胞质疏松、明显空泡化, 这一现象在 *H. pylori* 与众多细胞如 Hela 细胞、肝细胞作用时都可见到, 这主要与 *H. pylori* 含有空泡细胞毒素, (vacuolating cytotoxin A, VacA) 有关^[13-14]; 当 VacA 作用于离子转运蛋白使其功能紊乱后, 则 HGBEC 的离子转运会受到影响; 新生的空泡是以细胞内质网为主要成分并与溶酶体融合而成, 事实上细胞内空泡的形成本能是细胞自我吞噬的过程. *H. pylori* 另一个重要毒素是细胞毒素相关蛋白 CagA, 他与细胞钠通道蛋白同源性高, 当他作用于 HGBEC 时, 则使 HGBEC 钠泵受影响, 从而导致细胞肿胀、破裂、最终死亡. 我们推测, 从胆囊内分离出的 *H. pylori* 对 HEBEC 的损伤作用, 如同 *H. pylori* 对胃黏膜上皮细胞损伤作用一样, 主要通过 *H. pylori* 本身的酶、毒素如 VacA、CagA、尿素酶、脂酶、磷脂酶 A、溶血素及脂多糖等起作用

用^[15-19]; 除此之外, *H. pylori* 可能还通过激活炎细胞、分泌炎性递质, 以及细胞免疫、体液免疫、自身免疫等途径造成胆囊黏膜上皮细胞的损伤, 从而发生胆囊炎症^[20-22]; 与此同时, *H. pylori* 的毒性因子还可以活化抑制细胞增生的因子, 促进细胞凋亡调控基因 BCL-2, BAx, FAS 等表达, 诱导细胞凋亡产生^[11], 这与我们观察到的 HGBEC 中出现类似细胞凋亡的现象相一致. *H. pylori* 菌体破碎液对 HGBEC 损伤作用较 *H. pylori* 增菌液作用弱, 这可能是菌体内最主要毒性因子是脂多糖, 相对于 *H. pylori* 其他毒素如 VacA, CagA, 他不是 *H. pylori* 最主要的毒性因子^[23], 因此, 其对 HGBEC 损伤作用较轻微.

由于胆囊上皮细胞内含有 ALP, LDH 及 CGT, 测定 HEBEC 培养上清液中这三项酶学指标的含量, 可以反映出 HGBEC 的功能状态及细胞膜性结构的完整性. 本研究表明向培养的 HGBEC 中加入 *H. pylori* 上清及菌体破碎液, 都在一定程度上增加了细胞培养上清液中这三种酶的活性, 结合此时细胞活力减弱、分裂减少, 细胞培养上清液中这三种酶水平升高不可能用细胞功能增强、酶合成增加来解释, 而主要是细胞受到损伤, 膜性结构被破坏, 细胞内酶漏出释放到上清液中所致; 从另一个侧面证明 *H. pylori* 上清液、菌体破碎液能破坏细胞膜性结构, 甚至造成细胞破裂, 使得细胞培养上清液中 ALP, LDH, GGT 升高; 细胞培养上清液酶学指标测定值随实验时间延长而增加, 但 4 d 则较 3 d 无明显增加, 这反映出 HGBEC 从轻微损伤到逐渐加重, 细胞内酶漏出逐渐增加的过程; 当细胞破裂、死亡后, 细胞内酶全部漏出, 故细胞培养上清液中酶含量不再继续增加. 本研究提示: *H. pylori* 可以引起胆囊上皮细胞损伤, 可能是临床上胆囊炎发病的一种因素.

4 参考文献

- 1 孙晓凤, 迟宝恩, 罗力. p53, bcl-2, EGFR 在胆囊息肉、胆囊癌中的表达及临床意义. 华人消化杂志 1998;6(特刊 7):491
- 2 陈少华. 胆石症和胆道感染临床探讨. 华人消化杂志 1998;6(特刊 7):510-511
- 3 周元吉. 胆囊血吸虫病并胆石症 21 例. 华人消化杂志 1998;6(特刊 7):458
- 4 武宇鼎, 杨文义. 肝炎后肝硬化与胆囊病变 50 例. 华人消化杂志 1998;6(特刊 7):337
- 5 韦毅, 郑慧, 沈安东, 皇甫帼. 胆汁透声度与胆汁粘度变化的相关研究. 华人消化杂志 1998;6(特刊 7):474
- 6 史殿龙, 丛文革, 孙冬梅. 胆结石的辨证施治. 华人消化杂志 1998;6(特刊 7):443
- 7 余剑平, 李亮, 罗晓英. 胆石症患者胆囊黏膜和胆汁 Hp 及抗 Hp CagA 抗体的意义. 世界华人消化杂志 1999;7:826-827
- 8 方驰华, 杨继震, 康惠广. 胆囊结石胆汁、黏膜、结石幽门螺杆菌与结石核心形成的关系. 世界华人消化杂志 1999;7:233-235
- 9 石景森, 韩文胜, 卓健生, 卢云, 焦兴元, 杨毅军. 细菌 L 型在胆结石形成中作用的探讨. 世界华人消化杂志 1999;7:170
- 10 陈东风, 易萍, 刘为纹, 房殿春, 刘苹, 易萍. 人胆囊上皮细胞的分离培养及鉴定. 第三军医大学学报 2001;23:1109-1111
- 11 Neu B, Randlkofer P, Neuhofer M, Volland P, Mayerhofer A, Gerhard M, Schepp W, Prinz C. *Helicobacter pylori* induces apoptosis of rat gastric parietal cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002;283:G309-318
- 12 Bebb JR, Letley DP, Rhead JL, Atherton JC. *Helicobacter pylori*

- supernatants cause epithelial cytoskeletal disruption that is bacterial strain and epithelial cell line dependent but not toxin VacA dependent. *Infect Immun* 2003;71:3623-3627
- 13 Supajatura V, Ushio H, Wada A, Yahiro K, Okumura K, Ogawa H, Hirayama T, Ra C. Cutting edge: VacA, a vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. *J Immunol* 2002;168:2603-2607
 - 14 McClain MS, Schraw W, Ricci V, Boquet P, Cover TL. Acid activation of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin (VacA) results in toxin internalization by eukaryotic cells. *Mol Microbiol* 2000;37:433-442
 - 15 Silva CP, Pereira-Lima JC, Oliveira AG, Guerra JB, Marques DL, Sarmanho L, Cabral MM, Queiroz DM. Association of the presence of *Helicobacter* in gallbladder tissue with cholelithiasis and cholecystitis. *J Clin Microbiol* 2003;41:5615-5618
 - 16 Dohmen K, Shigematsu H, Miyamoto Y, Yamasaki F, Irie K, Ishibashi H. Atrophic corpus gastritis and *Helicobacter pylori* infection in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2002;47:162-169
 - 17 Banic M, Buljevac M, Kujundzic M, Jelic D, Dominis M, Colic-Cvrlje V, Kardum D, Katicic M. Extra-gastrointestinal tract diseases and *Helicobacter pylori* infection. *Lijec Vjesn* 2002;124 (Suppl 1):63-68
 - 18 Kuroki T, Fukuda K, Yamanouchi K, Kitajima T, Matsuzaki S, Tajima Y, Furui J, Kanematsu T. *Helicobacter pylori* accelerates the biliary epithelial cell proliferation activity in hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2002;49:648-651
 - 19 Leong RW, Sung JJ. *Helicobacter* species and hepatobiliary diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1037-1045
 - 20 Backhed F, Torstensson E, Seguin D, Richter-Dahlfors A, Rokbi B. *Helicobacter pylori* infection induces interleukin-8 receptor expression in the human gastric epithelium. *Infect Immun* 2003;71:3357-3360
 - 21 Straubinger RK, Greiter A, McDonough SP, Gerold A, Scanziani E, Soldati S, Dailidene D, Dailide G, Berg DE, Simpson KW. Quantitative evaluation of inflammatory and immune responses in the early stages of chronic *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun* 2003;71:2693-2703
 - 22 Nedrud JG, Blanchard SS, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* inflammation and immunity. *Helicobacter* 2002;7 (Suppl 1):24-29
 - 23 Hansen PS, Petersen SB, Varning K, Nielsen H. Additive effects of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and proteins in monocyte inflammatory responses. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:765-771

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 影响因子

影响因子是国际通行的期刊评价指标之一, 是反映期刊重要性的宏观定量指标. 通常影响因子越大, 期刊的学术影响力和作用也越大. 总被引频次是指期刊自创刊以来所刊登的全部论文在统计当年被引用的总次数, 是一个非常客观实际的评价指标, 可以显示该刊被使用和重视的程度, 以及在科学交流中的作用和地位. 美国科学信息研究所 (ISI) 出版的期刊引证报告 (JCR): 《*World Journal of Gastroenterology*, WJG》2002 年影响因子为 2.532, 被引频次为 1 535. WJG 2002 年影响因子在国际胃肠病学和肝病学领域的 45 种期刊中排名第 13 位, 在 SCI 收录的所有 5876 种国际科学期刊中排名第 797 位. WJG 2001 年影响因子 1.445, 被引频次为 722; WJG 2000 年影响因子 0.993, 被引频次 327 次. 1998 年以来发表的全文电子版 (ASP, PDF) 已与 PubMed 中的文摘进行了链接, 全世界的读者在利用 PubMed 检索时即可免费阅读到 WJG 发表的全文, 使本刊作者发表的论文在全球得到及时广泛的传播, 期刊的影响因子逐年上升, 国际影响逐年扩大.

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

• 消息 •

《中国生物学文摘》收录 WJG 和世界华人消化杂志

本刊讯 经专家评估和遴选, *World Journal of Gastroenterology* (WJG) 和世界华人消化杂志被《中国生物学文摘》和中国生物学文献数据库收录. 中国生物学文献数据库在期刊的基础上开发建设, 数据量已达 20 万多条, 并形成了期刊、光盘、网络版系列产品. 《中国生物学文摘》1998 年获得第六次全国科技期刊文献检索出版物评比一等奖. (世界胃肠病学杂志 2004-05-05)