

细胞因子在炎症性肠病发病机制中的作用

王 婷, 郑长青

王婷, 郑长青, 中国医科大学附属第二医院消化内科
辽宁省沈阳市 110004

项目负责人: 郑长青, 110004, 辽宁省沈阳市三好街36号, 中国医科大学附属第二医院消化内科. zhengchangqing88@163.com
电话: 024-83956682

收稿日期: 2004-11-18 接受日期: 2004-11-25

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的病因和发病机制尚未完全明确, 多种细胞因子参与免疫反应和炎症过程是当前关于炎症性肠病发病机制的研究热点之一. 本文仅就此作一简要综述.

王婷, 郑长青. 细胞因子在炎症性肠病发病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2005;13(1):72-75

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/72.asp>

0 引言

通常所指的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)及克罗恩病(Crohn's disease, CD). 其病因和发病机制尚未完全明确, 目前的认识可概括为: 环境因素作用于遗传易感者, 在肠道菌丛(或者目前尚未明确的特异性微生物)的参与下, 启动了肠道免疫及非免疫系统, 最终导致免疫反应和炎症过程, 可能由于抗原的持续刺激或(和)免疫调节紊乱, 这种免疫炎症反应表现为过度亢进和难于自限. 免疫异常被公认为在IBD的发病中具有极为重要的作用, 他包括炎症递质、细胞因子及免疫调节等多个方面. 其中, 多种细胞因子(cytokine, CK)参与免疫反应和炎症过程, 是当前关于发病机制的研究热点之一. 根据CK在炎症反应中的不同作用分为两类: 促炎细胞因子和抗炎细胞因子. 本文仅就此作一简要综述.

1 促炎细胞因子

1.1 白介素-1(interleukin-1, IL-1) IL-1是一种能激活多种免疫和炎症细胞的前炎性细胞因子, 主要由单核/巨噬细胞、中性粒细胞和内皮细胞分泌. IL-1包括两种由不同基因编码产生的分子质量均为17 ku左右的多肽分子IL-1 α (p15.0)和IL-1 β (p17.0), 前者为分泌型, 而后者则多与细胞结合. IL-1 β 能通过自分泌或旁分泌刺激其他CK和炎症递质的产生, 诱发抗原提呈细胞表面免疫分子的表达, 为T淋巴细胞的活化提供第二信号, 促进B细胞的增生、分化, 介导免疫球蛋白的分泌, 由此激活补体, 增强细胞免疫和体液免疫介导的组织损伤过程. 此外, IL-1 β 还能促进血管内皮-白细胞黏附分子的表达,

趋化中性粒细胞等炎性细胞进入肠道病变部位, 从而引起一系列肠道炎症反应和组织破坏, 其细胞因子mRNA的表达与UC的炎症程度成正相关, 可作为临床上判断疾病严重程度和疗效的指标^[1].

1.2 白介素-6(IL-6) IL-6主要由活化的巨噬细胞、淋巴细胞及上皮细胞分泌, 其生物学效应类似于IL-1 β . IL-6可以通过STAT-3途径激活NK- κ B而诱导细胞间黏附分子(ICAM-1)的极化表达, 后者是在炎性肠病患者中性粒细胞-上皮细胞间相互作用中起重要作用的一种黏附颗粒. 因而, 在慢性肠道炎症的发病机制中起至关重要的作用^[2]. IL-6在急性炎症反应中的作用主要表现为对多种细胞的促炎作用和诱导肝组织产生急性反应蛋白, 故活动期CD患者的血清IL-6水平比健康成人显著升高.

1.3 白介素-8(IL-8) IL-8是一种强而有力的中性粒细胞趋化和活化因子, 由单核细胞、上皮细胞、表皮细胞、纤维母细胞及T淋巴细胞在IL-1、TNF和外源性因子细菌多糖(LPS)的刺激下产生, 主要生物学作用是趋化并激活中性粒细胞, 促进中性粒细胞的溶酶体酶活性和吞噬作用, 对嗜碱性粒细胞和T细胞也有一定的趋化作用. 目前认为TNF、IL-1、IL-6诱发的炎症反应在很大程度上是通过诱导产生以IL-8为代表的趋化因子所介导的. UC患者IL-8水平显著升高, 且与病灶的大体炎症程度成正相关, 尤其是有大量中性粒细胞浸润的隐窝脓肿的溃疡性结肠炎患者, 其mRNA检测可作为临床上判断疾病严重程度和疗效的指标.

1.4 白介素-12(IL-12) IL-12是由一分子质量为40 ku的p40亚基及一分子质量为35 ku的p35亚基组成的分子质量为70 ku的杂二聚体(p70). p35由T、B、NK细胞及单核细胞等产生, p40主要由活化的单核细胞及B细胞产生. IL-12是最强的NK细胞激活因子, 能促进CD₄⁺Th0细胞分化为Th1细胞, 刺激NK和T细胞产生多种细胞因子, 如IFN- γ 、IL-2、TNF- α 、GM-CSF、IL-3、IL-8等, 再通过这些递质发挥作用. 已报道IL-12在IBD患者尤其是CD患者的血清有明显升高.

1.5 白介素-15(IL-15) IL-15与IL-2相似, 也是由不同类型的细胞产生. 他以IL-2 α 和 γ 链的成分作为其信号传导, 可结合T细胞、B细胞、NK细胞以及上皮细胞的相应受体, 促进这些细胞的活化、增生, 抑制其凋亡以及促进前炎性细胞因子的合成, 如促进T细胞分泌TNF- α 、IFN- γ . 中重度活动的UC患者表达IL-15的外周血单核细胞百分比增加, 可能是因为体内细胞激活而使血清IL-15释放增加. 活动性IBD治疗2 wk内表达IL-15的细胞数

下降.

1.6 白介素-16(IL-16) IL-16是趋化因子, 可由CD₈⁺T细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、上皮细胞等多种细胞受刺激而分泌, 主要通过CD 4途径起作用, 但可不依赖CD4作用于靶细胞. IL-16可刺激单核细胞产生IL-6, TNF- α , IL-15等, 其具体作用机制还有待进一步的研究.

1.7 白介素-17(IL-17) 白介素-17是一相对分子质量为 $M_r(20-30) \times 10^3$ 的糖蛋白, 主要由基质细胞产生. IL-17是T细胞诱导和促进炎症发生过程中的一种重要的可溶性因子. 他可促进中性粒细胞的发育成熟, 并且刺激上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞及纤维母细胞等产生IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子和前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)等炎症递质, 增加纤维母细胞表面ICAM-1的表达. 另外, IL-17还可促进补体C3等急性期反应蛋白的产生, 在炎症发生过程中起重要的调控作用. UC肠道病变部位的肠黏膜固有层单个核细胞(lamina propria mononuclear cells, LPMC)分泌IL-6和IL-8均明显高于非病变组织, 而且IL-6的浓度与该部位LP-CD₄⁺T分泌的IL-17浓度呈正比, 提示局部肠道组织存在的大量IL-17可促进局部炎症性细胞因子的分泌, 从而导致局部肠道炎症的发生. 抗IL-17抗体能明显抑制IL-6和IL-8的产生, 而且与抗体的剂量有关, 这提示IL-17在肠道炎症性细胞因子的产生过程中起重要作用, 同时也说明阻断IL-17的产生可能是治疗UC的一种有效的新方法.

1.8 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) TNF是由Carswell *et al*于1975年发现并命名的. 根据细胞来源和分子结构的不同, 可分为 α 型和 β 型, 目前研究较多的是TNF- α . 分泌型TNF- α 是一种17 ku的非糖蛋白, 主要由单核细胞、巨噬细胞和T细胞产生. 他可以通过TNFR1、TNFR2两种受体的介导, 诱导主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-II类抗原在结肠上皮中的表达; 还可以增强血管ICAM-1的分泌, 影响血栓形成和纤维蛋白溶解^[3]. 同时, TNF- α 能促进肠上皮细胞的分泌和IL-8基因的表达, 及上调T细胞、嗜酸性和嗜碱性粒细胞的数目. TNF- α 不仅能刺激巨噬细胞、纤维母细胞、平滑肌细胞、上皮细胞和内皮细胞分泌花生四烯酸代谢物、CK和蛋白酶, 还能吞噬细胞产物和补体片段引起细胞坏死、间质中蛋白质破坏和水肿的发生, 从而促进胃肠细胞的组织损害. 此外, TNF- α 可协同IFN- γ 改变肠上皮细胞的形态结构和屏障特性, 导致黏膜通透性增加. 另外, TNF- α 还可诱导结肠上皮细胞凋亡, 促进UC的发生. CD患者外周血单核细胞中TNF- α 产生增多, 血清TNF- α 水平也升高(在结肠CD中最高), 与疾病活动的临床和实验室指标相符. 因此, 测定TNF- α 对了解IBD患者的病变程度和活动度具有重要意义. 而抗TNF抗体治疗能明显减少粪便中的炎症趋化因子, 改善疾病状态^[4], 目前已有成功报道^[5].

1.9 干扰素- γ (IFN- γ) IFN分为I型和II型, I型包括IFN- α 和IFN- β , II型又称IFN- γ . IFN- γ 是一种同二

聚体糖蛋白, 由Th1淋巴细胞和NK细胞产生. 他的免疫调节活性最强, 抗病毒作用弱, 是强有力的吞噬细胞和中性粒细胞激活物, 使各类细胞表达MHC-II类抗原, 使上皮细胞和单核细胞表达ICAM-1增加, 促进T、B细胞分化, 激活中性粒细胞、NK细胞和血管内皮细胞, 促进炎症的发生. IFN- α 主要由B淋巴细胞产生, 其免疫调节作用弱于IFN- γ . 有报道, IFN- γ 能下调IBD患者局部IL-8的分泌^[6].

1.10 单核细胞化学趋化蛋白-1(MCP-1) MCP-1是一种化学趋化因子, $M_r13\ 000-15\ 000$, 他特别吸引单核细胞, 其机制是激活单核细胞上的黏附因子表达, 刺激单核细胞分泌IL-1 β 、IL-6, 促进肠道炎症产生. 正常人肠黏膜表面上皮有MCP-1蛋白存在, 但UC患者不但表面上皮有MCP-1蛋白存在, 而且黏膜固有层上多种细胞中均存在此种蛋白, 炎症局部肠黏膜MCP-1 mRNA表达增加.

2 抗炎细胞因子

2.1 白介素-4(IL-4) IL-4主要由激活的淋巴细胞合成, 可以抑制其他细胞因子包括IL-1、IL-6、IL-8及TNF- α 产生, 并抑制淋巴细胞和巨噬细胞产生和移动, 抑制超氧化物阴离子形成, 而且存在剂量效应关系. 他还可以诱导IL-1 α 产生, 提高IL-1 α /IL-1的比值, 抑制PGE₂, 有较强的抗炎功能, 对维持肠道免疫起重要作用. UC患者的IL-4分泌细胞数减少, IL-4 mRNA表达及蛋白分泌明显减少, 提示IL-4与UC的发病有关, 而且可作为监测疾病程度的一个指标^[7].

2.2 白介素-5(IL-5) IL-5主要由Th2细胞产生, 是一种最强的嗜酸性粒细胞趋化因子, 作用于B淋巴细胞、T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等细胞, 诱导B细胞的增生和分化. IL-5的表达有些类似IL-4. 已发现, CD患者肠切除后, 其早期复发的部位IL-5 mRNA的表达增多. 相较于对照组, 活动期溃疡性结肠炎患者IL-5 mRNA水平也明显升高^[8].

2.3 白介素-10(IL-10) IL-10又名细胞因子合成抑制因子, 是典型的抗炎与免疫抑制性细胞因子, 主要由活化的单核细胞和巨噬细胞产生, 主要通过抑制激活的单核细胞、巨噬细胞、粒细胞和T细胞发挥有效功能, 在稳定肠道黏膜内环境中发挥重要作用. IL-10可以保护对IBD有抑制作用的淋巴细胞, 且可以抑制由其介导的宿主自发免疫反应, 在中断致癌作用方面也有重要意义^[9-10]. 已知, IL-10缺失(IL-10^{-/-})能导致自发性的由Th1 T细胞介导的类似于CD的结肠炎^[11-12], 低水平的IL-10也与CD的复发密切相关. 而UC患者T淋巴细胞中的IL-10 mRNA水平呈显著性提高, IL-10阳性细胞在结肠中出现的频率也明显增高. 即使是在非炎症反应的回肠, T淋巴细胞中的IL-10 mRNA水平也有所提高^[13-14]. 因IL-10可抑制Th1细胞因子如IL-2和IFN- γ 的产生, 进而阻止炎症的发生, 故结肠T淋巴细胞中IL-2, IFN- γ 以及TNF- α mRNA的水平有所下降. 实际上, 其IL-2, IFN- γ , TNF- α 及

TGF- β 阳性细胞含量在计数时可以忽略不计. 有报道, 腺病毒载体编码的 IL-10 的基因治疗策略可能是一种有效的治疗 CD 的方法^[15].

2.4 白介素-13(IL-13) IL-13 主要由 Th2 细胞产生, 其结构和生物学作用与 IL-4 有相似之处, IL-13 像 IL-4 一样抑制单核细胞分泌前炎性递质和下调有细胞毒性的单核细胞功能, 但他们的受体不同, 抑制或刺激 T 细胞和 B 细胞克隆及 NK 细胞的功能亦不同. 另外 IL-13 能上调单核细胞呈递抗原的能力. 有研究显示活动性 IBD 患者 IL-13 的抗炎能力下降. 但关于 UC 患者结肠组织内 IL-13 含量的报道, 结果不一^[16-17].

2.5 转化生长因子(transforming growth factor, TGF) TGF- β 可以抑制胃肠道炎症反应^[10]. CD 患者 LPMC 中 TGF- β 1 含量明显少于对照组, 而 UC 患者则正好相反, 这一现象可能是 Th 不同极化作用的结果, 而炎症的长期存在可能与 TGF- β 1 在两组患者中的绝对或相对缺乏有关^[18]. 另有发现, 成纤维细胞可能通过血管内皮生长因子的过度表达在 CD 的发生中起重要作用, 后者与 TGF- α 的刺激成正比^[19].

2.6 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF) EGF 是有 53 个氨基酸的单链多肽, 他可增加黏膜 DNA、RNA 和蛋白质的含量, 刺激组织的生长和修复, 具有保护胃肠黏膜的作用. 已发现体内注射 EGF 能明显减轻结肠的溃疡和炎症, 且明显减低结肠组织中髓过氧化酶的活性, 用复原肠上皮, 但由结肠内灌注 EGF 并没有减轻结肠的破坏, 说明体内注射 EGF 可通过其黏膜的保护机制减轻 UC 的黏膜损伤和炎症^[20].

3 其他具有免疫调节活性的细胞因子

3.1 白介素-7(IL-7) IL-7 是淋巴细胞发展中不可缺少的细胞因子, 但其在外周非淋巴组织中的作用尚不清楚. 已证明, 肠上皮细胞能产生 IL-7, 后者可以调节表达 IL-7 受体(IL-7R)的黏膜淋巴细胞的增生, 即黏膜 IL-7/IL-7R 依赖信号, 在慢性肠道炎症的发展中起重要作用^[21].

3.2 白介素-18(IL-18) IL-18 又名 IFN- γ 诱导因子(IGIF), 由活化的巨噬细胞等产生. IL-18 前体为编码 192 个氨基酸的多肽, 该前体物质包含了一段 35 个氨基酸的罕见先导肽序列, 无 N-端糖基化位点和野生型疏水信号肽, 其加工成熟类似 IL-1 β , 即 IL-18 的前体必须与 IL-1 β -转换酶(ICE)相结合, 才能发挥其生物学活性. 已发现, IL-18 能促进 T 细胞及 NK 细胞中 IFN- γ 的合成^[22], 减少 IL-10 的含量, 在 CD 的发病中起调节作用^[23].

3.3 白介素-23(IL-23) 近来发现, IL-23 可能是肠道炎症的重要递质, 通过作用于 CD₄⁺ 记忆淋巴细胞, 保持 Th1 细胞的记忆反应, 在宿主抵御外来菌侵袭中起重要作用^[24].

3.4 趋化因子(chemokine) 已发现, 由结肠及其他肠道上皮组织表达的 β 趋化因子 CCL20, 其受体 CCR6 的缺乏将减少严重的肠道病理变化, 即 CCR6/CCL20 轴在体内肠道

免疫方面的作用不可忽视^[25]. 另有抗炎的趋化因子治疗, 包括 IL-6 受体抗体, IL-12 抗体等, 亦见于报道^[5].

总之, 细胞因子在 IBD 免疫发病过程中起重要作用. 目前, 已开展了大量针对细胞因子的治疗策略, 并已在临床应用 IL-10 及抗 TNF 单克隆抗体等治疗 IBD 的研究方面, 取得一定疗效, 有良好的应用前景. 然而, 在 IBD 免疫发病过程中, 各细胞因子的具体作用及相互联系, 以及关于细胞因子的具体治疗方案, 尚待进一步研究.

4 参考文献

- Gan H, Ouyang Q, Jia D, Xia Q. Activation of nuclear factor-kappaB and its relationship with cytokine gene expression in colonic mucosa of ulcerative colitis patients. *Zhonghua Neike Zazhi* 2002;41:252-255
- Wang L, Walia B, Evans J, Gewirtz AT, Merlin D, Sitaraman SV. IL-6 induces NF-kappa B activation in the intestinal epithelia. *J Immunol* 2003;171:3194-3201
- Szlosarek PW, Balkwill FR. Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol* 2003;4:565-573
- Scheinin T, Butler DM, Salway F, Scallan B, Feldmann M. Validation of the interleukin-10 knockout mouse model of colitis: antitumour necrosis factor-antibodies suppress the progression of colitis. *Clin Exp Immunol* 2003;133:38-43
- Hibi T, Inoue N, Ogata H, Naganuma M. Introduction and overview: recent advances in the immunotherapy of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2003;38(Suppl 15):36-42
- Schlottmann K, Wachs FP, Grossmann J, Vogl D, Maendel M, Falk W, Scholmerich J, Andus T, Rogler G. Interferon gamma downregulates IL-8 production in primary human colonic epithelial cells without induction of apoptosis. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:421-429
- 崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升. 溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 mRNA 的表达. *世界华人消化杂志* 2003;11:1524-1527
- Sawa Y, Oshitani N, Adachi K, Higuchi K, Matsumoto T, Arakawa T. Comprehensive analysis of intestinal cytokine messenger RNA profile by real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Med* 2003;11:175-179
- Erdman SE, Rao VP, Poutahidis T, Ihrig MM, Ge Z, Feng Y, Tomczak M, Rogers AB, Horwitz BH, Fox JG. CD4(+)CD25(+) regulatory lymphocytes require interleukin 10 to interrupt colon carcinogenesis in mice. *Cancer Res* 2003;63:6042-6050
- Das G, Augustine MM, Das J, Bottomly K, Ray P, Ray A. An important regulatory role for CD4+CD8 alpha alpha T cells in the intestinal epithelial layer in the prevention of inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:5324-5329
- Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17:2386-2392
- Lindsay JO, Ciesielski CJ, Scheinin T, Brennan FM, Hodgson HJ. Local delivery of adenoviral vectors encoding murine interleukin 10 induces colonic interleukin 10 production and is therapeutic for murine colitis. *Gut* 2003;52:981-987
- Melgar S, Yeung MM, Bas A, Forsberg G, Suhr O, Oberg A, Hammarstrom S, Danielsson A, Hammarstrom ML. Overexpression of interleukin 10 in mucosal T cells of patients with active ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 2003;134:127-137
- Sasaki M, Jordan P, Houghton J, Meng X, Itoh M, Joh T, Alexander JS. Transfection of IL-10 expression vectors into endothelial cultures attenuates alpha4beta7-dependent lymphocyte adhesion mediated by MAdCAM-1. *BMC Gastroenterol* 2003;3:3

- 15 Lindsay JO, Sandison A, Cohen P, Brennan FM, Hodgson HJ. IL-10 gene therapy is therapeutic for dextran sodium sulfate-induced murine colitis. *Dig Dis Sci* 2004;49:1327-1334
- 16 Kadivar K, Ruchelli ED, Markowitz JE, Defelice ML, Strogatz ML, Kanzaria MM, Reddy KP, Baldassano RN, von Allmen D, Brown KA. Intestinal interleukin-13 in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:593-598
- 17 Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004;113:1490-1497
- 18 Del Zotto B, Mumolo G, Pronio AM, Montesani C, Tersigni R, Boirivant M. TGF-beta1 production in inflammatory bowel disease: differing production patterns in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 2003;134:120-126
- 19 Beddy D, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Increased vascular endothelial growth factor production in fibroblasts isolated from strictures in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 2004;91:72-77
- 20 Procaccino F, Reinshagen M, Hoffmann P, Zeeh JM, Lakshmanan J, McRoberts JA, Patel A, French S, Eysselein VE. Protective effect of epidermal growth factor in an experimental model of colitis in rats. *Gastroenterology* 1994;107:12-17
- 21 Watanabe M, Yamazaki M, Kanai T. Mucosal T cells as a target for treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2003;38(Suppl 15):48-50
- 22 Loher F, Bauer C, Landauer N, Schmall K, Siegmund B, Lehr HA, Dauer M, Schoenharting M, Endres S, Eigler A. The interleukin-1 beta-converting enzyme inhibitor pralnacasan reduces dextran sulfate sodium-induced murine colitis and T helper 1 T-cell activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:583-590
- 23 Uhlig HH, Powrie F. Dendritic cells and the intestinal bacterial flora: a role for localized mucosal immune responses. *J Clin Invest* 2003;112:648-651
- 24 Maerten P, Shen C, Colpaert S, Liu Z, Bullens DA, van Assche G, Penninckx F, Geboes K, Vanham G, Rutgeerts P, Ceuppens JL. Involvement of interleukin 18 in Crohn's disease: evidence from in vitro analysis of human gut inflammatory cells and from experimental colitis models. *Clin Exp Immunol* 2004;135:310-317
- 25 Varona R, Cadenas V, Flores J, Martinez-A C, Marquez G. CCR6 has a non-redundant role in the development of inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2003;33:2937-2946

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

World Journal of Gastroenterology 稿件来源及论文资助情况

随着我国科学研究整体水平的提高, 质量较高的论文逐年增加, 来自名牌大学、研究院所, 特别是具有良好科学记录的实验室、课题组和科学家的论文增长幅度较大. 2003-04-01/2003-10-01 以来《*World Journal of Gastroenterology*, WJG》共收到论文 618 篇, 其中国内论文 501 篇(81.06%), 国际论文 117 篇(18.93%). WJG 2003 年 1-10 期共发表论文 521 篇, 其中文献综述 21 篇, 食管癌 27 篇, 胃癌 54 篇, 肝癌 65 篇, 大肠癌 39 篇, 病毒性肝炎 46 篇, 幽门螺杆菌 20 篇, 基础研究 115 篇, 临床研究 62 篇, 研究快报 62 篇, 病例报告 8 篇, 读者来信 2 篇. 发表国内论文 450 篇(86.37%), 发表国际论文 71 篇(13.62%). 作者共 2949 人, 国际作者占 14.41%, 国内作者占 85.90%. 发表论文分布 34 个国家和地区, 包括阿根廷、澳大利亚、巴基斯坦、巴西、比利时、波兰、丹麦、德国、法国、芬兰、韩国、荷兰、加拿大、克罗地亚、美国、南非、南斯拉夫、日本、瑞典、瑞士、沙特阿拉伯、泰国、土耳其、西班牙、希腊、新加坡、匈牙利、伊朗、意大利、印度、英国、中国、中国台湾、中国香港. 基金资助论文 292 篇(56.04%), 各项目基金论文共 440 篇(84.45%), 其中国际基金论文 25 篇(4.79%), 国家 973、863、国家自然科学基金资助论文 180 篇(34.54%), 部、省级基金资助论文 235 篇(45.10%). WJG 2002 年共发表论文 226 篇, 分布为 26 个地区, 国内论文占 93.36%, 国际论文占 6.63%, 基金论文占 60.61%. WJG 2001 年共发表论文 173 篇, 分布 20 个地区, 112 个机构, 国际论文占 35%, 基金论文占 55%. WJG 2000 年共发表论文 205 篇, 基金论文占 50%. WJG 1999 年共发表论文 144 篇, 分布 20 个地区, 100 个机构, 国际论文占 23%, 基金论文占 50%. WJG 1998 年共发表论文 183 篇, 11 个地区分布, 国际论文占 9.84%, 基金论文占 59.56%.

World Journal of Gastroenterology 发行

《*World Journal of Gastroenterology*, WJG》2003 年印刷版共发行 973 份, 其中国内邮局征订 168 份, 分布在 27 个省市自治区; 国外发行 105 份, 分布在 56 个国家和地区; 向承担国家 973 和 863 及国家自然科学基金项目负责人赠送 700 份. 让更多的国际胃肠病学和肝病专家阅读和使用 WJG 发表的具有我国特色及国际先进水平的学术论文, WJG 向美国胃肠病学会会员, 美国肝病学会会员, 美国癌症研究会会员免费提供每期的全文电子版, 目前每期电子版的发行量已达 21200 份.