

胃癌组织中法尼基转移酶基因表达与临床病理特点及H-ras突变的关系

顾华丽, 田字彬, 王其新

顾华丽, 王其新, 青岛大学医学院附属医院急诊内科 山东省青岛市 266003

田字彬, 青岛大学医学院附属医院消化内科 山东省青岛市 266003

顾华丽, 女, 1973-11-13生, 江苏省丹阳人, 汉族, 2005年青岛大学医学院内科学消化系病硕士, 主治医师。

通讯作者: 顾华丽, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院急诊内科. qdguhuali@163.com

电话: 0532-82911345

收稿日期: 2005-08-03 接受日期: 2005-08-26

Relations of farnesyltransferase beta-subunit mRNA expression with clinicopathological features and H-ras mutation in gastric cancer tissues

Hua-Li Gu, Zi-Bin Tian, Qi-Xin Wang

Hua-Li Gu, Qi-Xin Wang, Department of Emergency for Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Zi-Bin Tian, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Dr. Hua-Li Gu, Department of Emergency for Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, Shandong Province, China. qdguhuali@163.com

Received: 2005-08-03 Accepted: 2005-08-26

Abstract

AIM: To investigate the expression of farnesyltransferase(FTase) beta-subunit mRNA in gastric cancer tissues and its relations with the clinicopathological features and point mutation in codon 12 of H-ras gene.

METHODS: Specimens were collected from 43 cases of gastric cancer and their corresponding normal tissues. The expression of FTase beta-subunit mRNA was investigated by semi-quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). The point mutation in codon 12 of H-ras gene was detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Wilcoxon Signed-Rank Test was used to analyze the difference of the matching data of FTase beta-subunit mRNA expression between gastric cancer and normal tissues. Multiple linear regression analysis was used to explore the relations of FTase activity with the clinicopathological

features and H-ras mutation in gastric cancer.

RESULTS: The mean level of FTase beta-subunit mRNA expression were significantly higher in gastric cancer tissues than that in the corresponding normal ones(0.89 ± 0.48 vs 0.69 ± 0.40 , $Z = 2.469$, $P = 0.014$). Of the 43 cases, the mutation of H-ras 12 codon was found in 1 case of cancer tissue(1/43, 2.3%), and no mutation appeared in the all the normal tissues. The expression of FTase beta-subunit mRNA was not related to the age, tumor location, histological differentiation, lymph node metastasis and H-ras 12 codon mutation. But the female patients with signetring cell carcinoma had higher expression of FTase beta-subunit mRNA.

CONCLUSION: The expression of FTase beta-subunit mRNA is up-regulated in gastric cancer. The point mutation in codon 12 of H-ras gene is not related to the expression of FTase beta-subunit mRNA.

Key Words: Gastric cancer; Farnesyltransferase; H-ras gene; Mutation; Polymerase chain reaction

Gu HL, Tian ZB, Wang QX. Relations of farnesyltransferase beta-subunit mRNA expression with clinicopathological features and H-ras mutation in gastric cancer tissues. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(21):2565-2569

摘要

目的: 检测人胃癌及相应癌旁组织中法尼基转移酶(FTase) β -亚单位mRNA表达和H-ras基因第12密码子点突变探讨FTase β -亚单位基因在胃癌中的表达与临床病理特点、H-ras基因突变的关系。

方法: 收集胃癌及相应癌旁正常组织标本43例。应用半定量逆转录酶-聚合酶链反应(RT-PCR)测定FTase β -亚单位mRNA基因表达水平, 应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)分析H-ras基因第12密码子点突变情况。采用秩和检验分析胃癌和癌旁组织的FTase β 亚单位mRNA表达的配对数据的差异; 采用多元逐步回归分析胃癌组织中FTase β 亚单位mRNA表达活性与临床病理特点及H-ras基因突变间的关系。

结果: 胃癌组织中FTase β 亚单位mRNA的平均值明显高于癌旁组织(0.89 ± 0.48 vs 0.69 ± 0.40), 两者相比有显著性差异($Z = 2.469$, $P = 0.014$). 在43例胃癌组织中有1例发现突变(1/43, 2.3%), 癌旁组织中未发现突变. 胃癌组织的FTase β 亚单位mRNA表达活性与年龄、肿瘤部位、组织学分级、有无淋巴结转移及有无H-ras基因突变无关, 在女性, 病理分型为印戒细胞癌的胃癌组织中有较高的FTase β 亚单位mRNA表达活性.

结论: FTase β 亚单位mRNA在胃癌组织中表达升高. 胃癌组织中H-ras基因第12密码子点突变率低, 在胃癌的发生中不起主要作用, 并且与FTase β 亚单位mRNA的表达无相关.

关键词: 胃癌; 法尼基转移酶; H-ras基因; 突变; 聚合酶链反应

顾华丽, 田宇彬, 王其新. 胃癌组织中法尼基转移酶基因表达与临床病理特点及H-ras突变的关系. 世界华人消化杂志 2005;13(21):2565-2569
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2565.asp>

0 引言

法尼基转移酶(Farnesyltransferase, FTase)是一种细胞溶质中的酶, 广泛存在于哺乳动物细胞、酵母及卵蛙细胞中, 催化一些细胞多肽翻译后修饰的第一步(法尼基化), 底物包括: Ras蛋白, 核纤层蛋白A, B(lamin A, lamin B), 视紫红质激酶(rhodopsin kinase), 磷酸化酶激酶, cGMP磷酸二酯酶的 α 亚单位和转导素(transducin)的 γ 亚单位等^[1]. FTase是由 α 和 β 亚单位组成的异二聚体, α 亚单位识别法尼基焦磷酸(FPP), β 亚单位结合至Ras蛋白^[2]. 研究表明, 约30%的人类肿瘤有ras基因突变, 并有Ras蛋白高表达^[3], 突变的Ras蛋白可刺激细胞增殖和抑制凋亡, 从而促使肿瘤发生、发展. Ras蛋白的生物活性与法尼基化修饰有密切关系. 因此, FTase已成为抗癌治疗的一个重要靶标和研究热点. FTase抑制剂正在肺癌、头颈部癌、结肠癌和胰腺癌等实体瘤中进行I, II和III期临床试验^[4-10]. 近期的研究表明, FTase在多种肿瘤组织中活性增强, 提示FTase可能是肿瘤发生的标志物, 有望成为肿瘤诊断的一项指标^[11-13]. 我们检测人胃癌和癌旁组织中FTase β -亚单位mRNA表达水平和H-ras基因第12密码子点突变情况, 探讨法FTase β -亚单位基因在胃癌中的表达及其与临床病理特点、H-ras基因突变的关系, 了解其在胃癌诊断、判断预后的价值, 为FTase抑制剂治疗胃癌提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌和癌旁组织标本43例来源于2000-06/2001-06青岛大学医学院附属医院行胃大部切除并经病理证实的胃癌患者. 均于术中取新鲜胃癌组织和相

应癌旁组织(距离癌组织5 cm以上), 放入经DEPC(焦碳酸二乙酯)水处理且高压灭菌的15 mL离心管中, -70°C 冻存备用. 男35例, 女8例, 年龄31-81(56.9 ± 14.0)岁. 病变部位: 胃窦部23例, 胃底/体部17例, 贲门部3例. 腺癌41例, 印戒细胞癌2例. 高分化1例, 中分化9例, 低分化33例. 临床分期均为进展期. 淋巴结转移32例, 无淋巴结转移11例. UICC I期11例, II期28例, III期14例. PCR扩增仪480型(美国PE公司); 恒压恒流电泳仪、微型水平电泳槽(Bio-Rad公司); 高速低温台式离心机3K30型(德国Hereaus公司); 紫外投射仪(美国PE公司); 影像分析系统(北京亚力恩明胶分析系统2000); Reverse Transcription System(美国Promega公司); TRIzol D-Hanks液(美国GIBCO公司); 蛋白酶K(德国Merck公司); PCR引物及反应体系, 饱和酚, 氯仿, 异戊醇, Tris, EDTA, 硼酸和琼脂糖等(上海生工生物技术服务有限公司).

1.2 方法

1.2.1 RT-PCR法检测FTase β 亚单位mRNA的表达 TRIzol试剂提取组织总RNA, 每例取总RNA 2 μL 用AMV反转录酶进行反转录, 反转录所得cDNA用作PCR反应的模板, 扩增FTase β 亚单位基因和内参照基因GADPH基因. FTase β 亚单位 mRNA基因引物参考文献[11]设计, 引物序列(316 bp): 5' -ATCCAGGCCACTACATACTTT-3' (正义), 5' -GGCTGATAGATTTTTGGTTTG-3' (反义); 内参照基因GADPH基因引物序列(450 bp): 5' -CTCAGACACCATGGGGAAGGTGA-3' (正义), 5' -ATGATCTTGAGGCTGTTGTCATA-3' (反义). 94°C 预变性5 min, 然后 94°C 40 s, 56°C 40 s, 72°C 1 min扩增35个循环, 最后 72°C 延伸10 min. 扩增产物5 μL 于含溴化乙锭(0.5 mg/L)的15 g/L琼脂糖凝胶中电泳, 紫外投射仪下观察结果并拍照, 以影像分析系统测定的表达比例(FTase β 亚单位/GADPH)进行半定量分析. 大于或等于正常平均值+2 SD者确定为过度表达.

1.2.2 H-ras基因聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)分析 依据制造商说明提取胃癌及癌旁组织的DNA, 每例取DNA模板1 μL 进行PCR扩增H-ras基因第12密码子, 引物参考文献[14]设计, 引物序列(170 bp): 5' -CAGGGCCCTCCTTGGCAGG-3' (正义), 5' -GTCGTATTTCGTCCACAAAATGG-3' (反义). 94°C 预变性5 min, 然后 94°C 30 s, 60°C 30 s, 72°C 30 s扩增35个循环, 最后 72°C 延伸5 min. 取PCR扩增产物5 μL 于含溴化乙锭(0.5 mg/L)的15 g/L琼脂糖凝胶中电泳, 与PCR Marker对照, 紫外投射仪下出现170 bp条带表明扩增成功. 扩增产物用限制性内切酶Hpa II酶切, 酶切产物于80 g/L聚丙烯酰胺凝胶电泳, 对照PCR Marker判断扩增产物是否被切开, 野生型可

观察到66+56+48 bp三条电泳带, 突变型只能观察到122+48 bp两条电泳带。

统计学处理 应用SPSS10.0软件进行统计学分析. 采用Wilcoxon 秩和检验分析胃癌和癌旁组织的FTase β 亚单位mRNA表达的配对数据的差异, $P < 0.05$ 为有显著性. 采用多元逐步回归分析胃癌组织的FTase β 亚单位mRNA 表达活性与临床病理特点各参数、H-ras基因第12密码子点突变间的关系, 前者为应变量, 后者为自变量, $P < 0.05$ 为有相关关系。

2 结果

2.1 FTase β 亚单位mRNA的表达 胃癌组织43例中FTase β 亚单位mRNA测定的平均数为 0.89 ± 0.48 , 四分位数间距为0.66-0.96; 癌旁组织中的平均数为 0.69 ± 0.40 , 四分位数间距为0.56-0.89, 两者相比有显著性差异($Z = 2.469$, $P = 0.014$, 图1). 胃癌组织中有3例过度表达, 癌旁组织中有1例过度表达, 两组过度表达比较无显著性差异($P = 0.0698$).

2.2 H-ras基因突变 43对标本H-ras基因第12密码子PCR扩增均成功, 43例胃癌组织中有1例发现突变(1/43, 2.3%), 癌旁组织中未发现突变(图2, 3). 胃癌组织FTase β 亚单位mRNA表达活性增高与性别、病理分型有关, 与年龄、肿瘤部位、组织学分级及有无H-ras

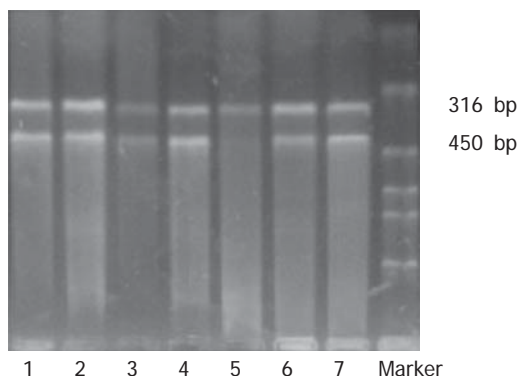


图1 FTase β 亚单位mRNA电泳图. 316 bp: FTase β 亚单位mRNA; 450 bp: GAPDH mRNA; 1-7: 胃癌组织标本。

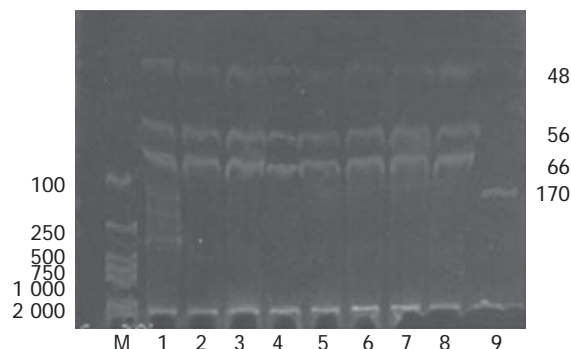


图2 H-ras基因第12密码子酶切产物电泳图. M: Marker; 1-8: 胃癌和癌旁组织标本, 均为野生型; 9: PCR产物。

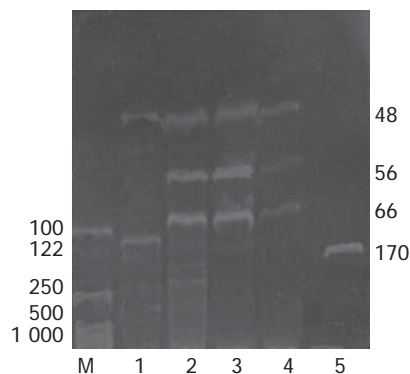


图3 H-ras基因第12密码子酶切产物电泳图. 1: 1例胃癌组织标本, 突变型; 2-4: 部分胃癌组织标本, 均为野生型; 5: PCR产物; M: Marker

表1 胃癌FTase β 亚单位mRNA表达与临床病理特点的多元逐步回归分析

临床病理	<i>n</i>	Ftase β 亚单位mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>
< 50岁	14	0.94 ± 0.39	0.356	0.754
≥ 50 岁	29	0.82 ± 0.38		
男	35	0.81 ± 0.28	2.566	0.014
女	8	1.26 ± 0.91		
高中分化	10	1.0 ± 0.41	0.797	0.430
低分化	33	0.86 ± 0.51		
胃窦癌	23	0.96 ± 0.62	0.531	0.592
胃底/体癌	17	0.82 ± 0.28		
贲门癌	3	0.75 ± 0.10		
淋巴结转移 -	11	0.92 ± 0.49	0.259	0.797
+	32	0.88 ± 0.49		
UICC I 期	11	0.95 ± 0.50	0.284	0.755
II 期	28	0.92 ± 0.63		
III 期	14	0.81 ± 0.18		

组间比较 F 值。

基因突变无关, 发生在女性、病理分型为印戒细胞癌的胃癌组织有显著升高的FTase β 亚单位mRNA表达(表1)。

3 讨论

FTase属于蛋白异戊二烯转移酶超家族, 是细胞增殖所必需和潜在的生长调控者^[12]. 目前FTase已成为抗癌治疗的一个重要靶标和研究热点. 因此FTase已成为抗癌治疗的一个重要靶标和研究热点. FTase抑制剂在肺癌、头颈部癌、结肠癌和胰腺癌等实体癌中正在进行I, II和III期临床试验^[4-10]. Khan *et al*^[11]观察到与正常组织比较, 人皮肤基底细胞癌中法尼基转移酶mRNA表达增加; Nagase *et al*^[12]发现人卵巢癌中FTase β 亚单位mRNA表达过度, 并与K-ras突变有关; Caruso *et al*^[13]发现人结肠癌中FTase活性高于正常黏膜, 且与K-ras突变有关, 其 β 亚单位蛋白水平也较正常组织明显增高, 但 β 亚单位mRNA水平无差异. 以上研究表明, FTase在多种肿瘤组织中活性增强, 提示FTase活性可能是肿瘤发生的标志物, 有望成为肿瘤诊断的一项指标. 我们的

结果显示,胃癌组织中FTase β 亚单位mRNA的表达明显高于癌旁组织,两者相比有显著性差异($Z = 2.469$, $P = 0.014$). FTase活性可能是胃癌发生的标志物.

研究表明,约30%的人类肿瘤有ras基因突变,并有Ras蛋白高表达,突变的Ras蛋白可刺激细胞增殖和抑制凋亡,从而促使肿瘤发生、发展. 因此Ras蛋白可作为抗肿瘤治疗的靶点. 业已证明,ras基因群第12, 13, 61位密码子点突变可使其获得转化细胞的能力,ras基因单点突变足以引发恶性转化. ras基因突变率在不同人类肿瘤有明显不同,国外文献报道,最高为胰外分泌腺癌,达90%,结肠癌为40-50%,肺癌和膀胱癌为40%^[3,15],而胃癌较低,在10%以下. 但后者各家报道并不一致,日本学者报告胃癌主要是K-ras基因点突变, Kihana *et al*^[16]发现43%的胃腺瘤、95%的胃腺癌有K-ras基因点突变,无H-ras突变;南朝鲜人群中亦无H-ras突变;对欧洲胃癌高发区人群研究未发现ras突变^[17, 18]; Deng *et al*^[19]报道我国胃癌主要为H-ras基因点突变,达41%. 此后国内多家学者报道胃癌中H-ras基因点突变率为13.6-33.3%, K-ras基因点突变率为0-4.8%,与邓国仁的结果相似,并推测H-ras基因第12密码子点突变是中国人胃癌的特点之一^[20, 21]. 我们对标本H-ras基因第12密码子PCR扩增均成功,43例胃癌组织中有1例发现突变(1/43, 2.3%),癌旁组织中未发现突变. 此结果与国内相关报道并不一致,原因可能为胃癌的发生,发展受诸如饮食、地理环境、种族差异等多因素的影响,文献报道也证实某些胃癌相关基因(如ras)在不同地域、种族的表达确有差异,所以虽同为中国人,因所处地域不同,饮食习惯差异,因而H-ras基因的第12位密码子点突变率可以有很大差异.

我们的结果显示,胃癌组织的FTase β 亚单位mRNA表达活性在女性、病理分型为印戒细胞癌的胃癌组织有显著升高,与年龄、肿瘤部位、组织学分级、有无淋巴结转移及有无H-ras基因突变无关. 由于女性标本、印戒细胞癌的例数较少,目前尚难定论女性或印戒细胞癌的胃癌病人FTase表达增高. 理论上,FTase是Ras蛋白在合成后加工修饰的关键酶,通过它的作用Ras蛋白才可定位于细胞膜内侧,才可发挥其在调控细胞的增殖、分裂与分化的作用,FTase活性的增高可能是源于ras基因的突变、Ras蛋白的高表达,这一理论假说在近期的研究^[12, 13]中得到了证实. 本实验中FTase β 亚单位mRNA的表达增高与H-ras基因的第12位密码子点突变无相关,此结果的出现可能有以下原因:(1)哺乳动物的ras基因家族有3个成员,分别是H-ras, K-ras, N-ras, 基因突变的最常见的方式就是点突变,多发生在N端第12, 13和61密码子,其中又以第12密码子突变最常见. 我们只检测了H-ras的第12位密码子点突变情况,可能存在此基因其它位点或其他两型基因

的不同位点的突变,而导致Ras蛋白的高表达,从而引起FTase β 亚单位mRNA的表达增高;(2)Ras蛋白只是FTase催化底物之一,是否存在其他生物学因子调节胃癌组织中FTase表达还有待于进一步研究.

4 参考文献

- 1 Clarke S. Protein isoprenylation and methylation at carboxyl-terminal cysteine residues. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 355-386
- 2 Reiss Y, Seabra MC, Armstrong SA, Slaughter CA, Goldstein JL, Brown MS. Nonidentical subunits of p21H-ras farnesyltransferase. Peptide binding and farnesyl pyrophosphate carrier functions. *J Biol Chem* 1991; 266: 10672-10677
- 3 Lebowitz PF, Prendergast GC. Non-Ras targets of farnesyltransferase inhibitors: focus on Rho. *Oncogene* 1998; 17: 1439-1445
- 4 Vogt A, Qian Y, Blaskovich MA, Fossum RD, Hamilton AD, Sefti SM. A non-peptide mimetic of Ras-CAAX: selective inhibition of farnesyltransferase and Ras processing. *J Biol Chem* 1995; 270: 660-664
- 5 Wright J, Blatner GL, Cheson BD. Clinical trials referral resource. Clinical trials with the farnesyl transferase inhibitor R115777. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13: 1527, 1530, 1533
- 6 Adjei AA, Erlichman C, Davis JN, Cutler DL, Sloan JA, Marks RS, Hanson LJ, Svingen PA, Atherton P, Bishop WR, Kirschmeier P, Kaufmann SH. A Phase I trial of the farnesyl transferase inhibitor SCH66336: evidence for biological and clinical activity. *Cancer Res* 2000; 60: 1871-1877
- 7 Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, Schoffski P, Post S, Verslype C, Neumann H, Safran H, Humblet Y, Perez Ruixo J, Ma Y, Von Hoff D. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1430-1438
- 8 Izbicka E, Campos D, Carrizales G, Patnaik A. Biomarkers of anticancer activity of R115777 (Tipifarnib, Zarnestra) in human breast cancer models *in vitro*. *Anticancer Res* 2005; 25: 3215-3223
- 9 Morrow PK, Kim ES. New biological agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 323-332
- 10 Kim ES, Kies MS, Fossella FV, Glisson BS, Zaknoen S, Statkevich P, Munden RF, Summey C, Pisters KM, Papadimitrakopoulou V, Tighiouart M, Rogatko A, Khuri FR. Phase II study of the farnesyltransferase inhibitor lonafarnib with paclitaxel in patients with taxane-refractory/resistant nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 561-569
- 11 Khan SG, Dummer R, Siddiqui J, Bickers DR, Agarwal R, Mukhtar H. Farnesyltransferase activity and mRNA expression in human skin basal cell carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 220: 795-801
- 12 Nagase T, Kawata S, Nakajima H, Tamura S, Yamasaki E, Fukui K, Yamamoto K, Miyagawa J, Matsumura I, Matsuda Y, Matsuzawa Y. Effect of farnesyltransferase overexpression on cell growth and transformation. *Int J Cancer* 1999; 80: 126-133
- 13 Caruso MG, Notarnicola M, Bifulco M, Laezza C, Guerra V, Altomare DF, Memeo V, Lorusso D, Demma I, Di Leo A. Increased farnesyltransferase activity in human colorectal cancer: relationship with clinicopathological features and K-ras mutation. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 80-85
- 14 罗元辉, 房殿春, 鲁荣, 门荣甫, 晋华源. 采用PCR-RFLP技术分析石蜡包埋胃癌组织ras和p53基因点突变. 肿瘤防治研究 1995; 22: 68-70
- 15 Grunewald K, Lyons J, Frohlich A, Feichtinger H, Weger RA, Schwab G, Janssen JW, Bartram CR. High frequency of K-ras codon 12 mutations in pancreatic adenocarcinomas. *Int J Cancer* 1989; 43: 1037-1041
- 16 Kihana T, Tsuda H, Hirota T, Shimosato Y, Sakamoto H, Terada M, Hirohashi S. Point mutation of c-Ki-ras oncogene in gastric adenoma and adenocarcinoma with tubular differentiation. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 308-314

- 17 Koshiba M, Ogawa O, Habuchi T, Hamazaki S, Shimada T, Takahashi R, Sugiyama T. Infrequent ras mutation in human stomach cancers. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 163-167
- 18 Victor T, Du Toit R, Jordaan AM, Bester AJ, van Helden PD. No evidence for point mutations in codons 12, 13, and 61 of the ras gene in a high-incidence area for esophageal and gastric cancers. *Cancer Res* 1990; 50: 4911-4914
- 19 Deng GR, Liu XH, Wang JR. Correlation of mutations of oncogene C-Ha-ras at codon 12 with metastasis and survival of gastric cancer patients. *Oncogene Res* 1991; 6: 33-38
- 20 杨定成, 徐文怀, 李通, 黎家庆, 吕有勇. 胃癌c-Ha-ras基因突变分析方法的建立及临床应用研究. *肿瘤防治研究* 1995; 22: 5-8
- 21 郝莹, 张锦坤, 吕有勇, 易粹琼. 应用多种方法检测胃癌演变过程中ras基因的突变. *中华内科杂志* 1997; 36: 595-598

电编 李琪 编辑 潘伯荣 审读 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 •

中国生物医学基金论文摘要注册方法

0 引言

中国生物医学基金论文摘要库(<http://www.wjgnet.com/cmfa/index.jsp>)收录了1994-2005年国内发表在1204种生物医学类期刊总计20万以上的论文摘要. 这些论文受国家、军队和省部级自然科学基金、杰出青年基金、重大项目基金资助, 内容丰富、数据准确, 核心的体现了我国生物医学的发展历程、脉络和方向, 可为相关领域广大学者和研究人员了解并掌握当前研究动态、开辟新的研究领域提供了思路. 本摘要库为世界胃肠病学杂志社所有, 从2006年起, 对其使用方法作如下调整:

1 开放政策

中国生物医学基金论文摘要的使用实行会员制, 凡注册者均可使用. 个人注册: 150元/年, 300元/3年. 机构注册: 1000元/年, 2500元/3年. 《世界华人消化杂志》和《世界胃肠病学杂志》(英文版)编委, 以及给以上两种杂志投稿者(包括已发表), 可免费注册使用3年, 医药类大学在校学生(学士、硕士、博士), 凭学生证和身份证也可免费注册使用3年. 订购《世界华人消化杂志》或《世界胃肠病学杂志》(英文版)者, 凭订购单可免费注册使用1年.

2 注册方法

分三种: (1) 免费注册须填写免费会员注册表(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/new/39.doc>), 附本人学生证和身份证. (2) 个人注册须填写个人会员注册表(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/new/40.doc>), 附本人身份证; (3) 机构注册须填写机构会员注册表(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/new/41.doc>). 以上材料通过邮局寄送至: 100023, 北京市2345信箱, 世界胃肠病学杂志社. 另外, 注册表还需要通过E-mail发送至: cmfa@wjgnet.com.

3 用户设置

用户名和密码均由注册用户自己提供, 用户名必须为使用者的E-mail地址.

4 注册对象

中国生物医学基金论文摘要库的注册对象包括: 各大医药类高校、图书馆、研究所以及医疗机构, 从事医药领域基础及临床研究的学生、医生以及科研人员.

总之, 《世界华人消化杂志》将始终贯彻质量第一的方针, 满足广大作者和读者的需求. 在此, 我们热烈欢迎再次投稿.