

乙型肝炎核心启动子的研究进展

高学松, 成军, 甄真, 郭江, 张黎颖

高学松, 成军, 郭江, 张黎颖, 北京地坛医院传染病研究所 北京市 100011
甄真, 河北医科大学第三医院感染科 河北省石家庄市 050051
高学松, 男, 1977-11-24 生, 汉族, 医师, 2002 年河北医科大学传染病学专业硕士研究生, 主要从事病毒性肝炎的发病机理与治疗的研究。
通讯作者: 成军, 100011, 北京市东城区安外大街地坛公园 13 号, 北京地坛医院传染病研究所. cj@qenethrapy.com.cn
电话: 010-64481639 传真: 010-64281540
收稿日期: 2004-12-31 接受日期: 2005-01-03

摘要

乙型肝炎病毒(HBV)核心启动子(CP)与病毒复制、转录及疾病的关系密切, 近年来国内外对核心启动子的结构、功能进行了广泛的研究, 但目前研究的热点集中在核心启动子变异后的生物学活性改变以及与治疗的关系等方面, 本文就其研究进展作一综述。

关键词: 乙型肝炎病毒; 核心启动子

高学松, 成军, 甄真, 郭江, 张黎颖. 乙型肝炎核心启动子的研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(8):933-936
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/933.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)是一种严重危害人类健康的致病因子, 能够在肝细胞中持续复制、反复感染. HBV 的感染除引起急慢性乙型肝炎和肝硬化外, 还与肝癌的发生有密切关系^[1]. 核心启动子(CP)及其变异与乙型肝炎病毒致病性以及抗病毒治疗密切相关, 为此国内外学者进行了大量的研究, 并取得了一系列的进展。

1 乙型肝炎病毒核心启动子的基因结构及功能

乙肝病毒核心启动子在 1643-1849 nt, 大约在转录开始处上游 200 bp 内, 结构和功能都十分复杂. CP 与 X 基因的 3' - 末端(-1837 nt)、C 基因前 - 区的 5' - 末端(1814 nt)重叠; 增强子 II(1687-1775 nt)和 IDRI(1826-1836 nt)完全在 CP 区域内. CP 调节核心蛋白、前核心蛋白和病毒 DNA 聚合酶的表达^[2]. 核心启动子包括基本核心启动子(BCP)和上游调节区域(URR)两部分, 指导两种长为 3.5 kb mRNA 的转录, 起始位点仅相差 30 nt: 前核心(pre C)mRNA 和前基因组(Pg)RNA. 较长的前核心 RNA 编码产生前核心蛋白, 经信号肽酶和高尔基体中的蛋白酶加工形成成熟的 e 抗原(HBeAg)分泌到细胞外. 较短的前基因组 RNA 翻译产生核心抗原(HBcAg)和 P 蛋白, 同时也是 HBV DNA 复制时的模

板, 被 P 蛋白识别包装入核心颗粒, 经逆转录产生子代 DNA. BCP 在 1742-1849 nt 区段, 包含 DR I 区、前 - C 和 C 基因的 2 种 mRNA 的起点; BCP 区段中没保守的 TATA 盒结构, 但在相应位置含有类似 TATA 盒样的 DNA 序列结构及转录起始元件, 这对于前 C mRNA(1785 nt)和前基因组 - C/P mRNA(1820 nt)转录的精确起始是必须的. 上游调节区域包含负调节元件(NRE)和核心上游调节序列(CURS). CURS 中含 2 个重复序列(1668-1684 nt), 是肝细胞核因子的结合部位, 他由正性调节序列和负性调节序列两部分组成. 前者位于 BCP 的 5' - 端, 通过位置与方向依赖性方式正性调节 BCP, 使 BCP 活性提高 200-2 000 倍, 后者位于 CURS 远端, 按其功能划分为 α 、 γ 、 β 三个亚区, 通过非方向依赖性方式抑制 BCP 的活性. 根据功能不同, CURS 分为 A、B 两区, 二者彼此独立但相互协同调节着 BCP 的功能. 此外, CURS 区域又划分为数个不同的小区域, 分别命名为 α 、 δ 、 γ 、 β 盒, 其中盒 α 、 β 与 HBV 增强子 II 结构与功能密切相关^[2-5].

各种肝内富含的和独有的转录因子的协同相互作用对于 CP 在肝脏的特异性表达是必要的. 如以一种在大多数细胞中都有功能的金属硫蛋白(metallothionein)启动子代替 CP, HBV DNA 即可在一种人的非肝细胞系 HeLa 细胞中表达. Lopez-Cabrera *et al*^[6]指出从老鼠肝细胞核提取物纯化的 CCAAT/增强子结合蛋白(C/enhancer binding protein, C/EBP), 是一个肝脏特异性的核因子, 在 CP 上至少结合了 5 个位点, 而其中的 3 个位点与增强子 II 重叠. C/EBP 在一定程度上激活了 CP 低浓度的表达, 但在高浓度反而抑制其表达. HNF4 在增强子 I/X 基因启动子区有 1 个结合位点, 另 2 个结合位点则位于 CP 区内^[7]. 尽管 HNF4 与前面位点结合, 但其对病毒的转录无明显影响, 而另外两个位于 BCP 的位点都独立介导 HNF4 依赖的转录活性^[8]. Guo *et al*^[9]通过共转染 HeLa 细胞系发现 HNF4 可以与 CURS 作用而激活 CP. 同时却发现, 在 HeLa 细胞中 HNF4 结合位点的上游序列区可以抑制 HNF4 的活化, 而在 HuH-7 肝细胞瘤细胞中却无此作用. 因此认为, CP 的肝细胞特异性是因为至少一种肝细胞富含因子的上调作用与一些存在于非肝细胞内的因子的抑制共同作用的结果. Gilbert *et al*^[10]作 DNA-蛋白结合分析时

发现, CP 包含两个高亲和力的甲胎蛋白转录因子 (FTF) 结合位点, 与其他受体共用的三个低亲和力结合位点, 转染 HepG2、Hep3B、PLC/PRF/5 肝细胞瘤后, 使用带有病毒启动子的氯霉素乙酰基报告酶 (CAT) 分析, 无论是否与增强子 I 连接, FTF 都是 CP 的潜在激活因子, 其活性比 HNF4 α 、HNF3 α 、HNF3 β 、C/EBP α 更强. FTF 结合位点的定点突变提示 FTF 直接激活 CP 和为了在 CP 和增强子 I 之间产生相互作用而应用了两个高亲和力位点. 共表达分析进一步说明对于共激活前基因组 CP, FTF 和 HNF4 α 最有效的方式, 这可以基本上解释 HBV 嗜肝性和感染后早期病毒的复制. 另外, 还有多种转录因子例如 Sp1、TATA 结合蛋白, 以及一些核受体超家族成员 PPAR α 、RXR α 、COUP-TF1 和 ARP1 可以和 CP 结合, 调节前 C RNA 和核心 RNA 的表达^[11].

2 乙型肝炎病毒 CP 的变异的生物学活性

HBV DNA 的复制由前基因组 RNA 中间体反转录为负链 DNA, 由于反转录是利用病毒本身的 DNA 聚合酶进行的, 该酶缺乏校对活性, 发生变异后难以修正, 造成复制过程中反转录失真. HBV 的变异广泛存在于基因组的不同部位, 有些区段高度保守, 是病毒复制十分关键的序列, 这些部位一旦发生变异, 常有重要的生物学活性的改变.

2.1 点突变及其生物学意义 CP 区变异并非独立的突变位点, 常是多位点变异的组合. 变异涉及前-C mRNA (1790 \pm 1 nt) 起始位点上游 28 bp 富含 AT 的 TTAAA 序列 (1758-1762 nt), 而前基因组 RNA 起始位点 (1818 nt) 上游 23 bp 的 ATAAATT 序列 (1789-1795 nt) 仍然完整^[12]. 用于前-C 和前基因组 RNA 合成的启动子元件不同, 是分开调节的. 变异多发生于 HBV 基因组 1750 到 1770 nt 之间, 双变异 1762 nt 的 A \rightarrow T 和 1764 nt 的 G \rightarrow A 是最常见的.

Buckwold *et al*^[13] 研究显示变异株减少了前-C mRNA 的转录和 HBeAg 的合成, 前-C 基因表达的减少却伴随病毒复制的增加, 病毒基因组的复制是原来的两倍, 结果提示 BCP 双变异抑制但不能终止 HBeAg 的表达. Parekh *et al*^[14] 从 A 型 HBV 患者中克隆了 HBV 基因的全序列, 12 例高病毒水平样本的都是野生型 CP, 而 43 例低病毒水平样本中有 37 例存在 CP 变异. 分别转染 HepG2 细胞, 6 例 CP 变异株存在高水平复制, 这 6 例 CP 变异株都出现了 1762/1764 nt 变异和 T1753C、C1766T 变异或二者兼有, 而野生株病毒复制水平较低. 结果提示, 是 CP 的变异而不仅仅是 1762 nt 和 1764 nt 位点的改变导致了病毒复制和 HBeAg 表达的改变. 从中国、日本和希腊^[15-17] 等国暴发性肝炎

(FH) 和肝细胞癌 (HCC) 的患者血清分离物中, 还检测出了与 A1762T/G1764A 变异同时存在的 1753-1757 nt 内的变异. ALT 水平的增高和肝组织病理的改变都表明, 该区的变异与肝脏病变有密切关系, 变异增强了 HBV DNA 的复制能力, 其可能机制为^[18-20]: (1) A1762T/G1764A 及其他 BCP 点突变, 可能改变由 1742-1847 nt 形成的 pgRNA 二级结构, 1753T \rightarrow C/G 变异使 1751-1757 nt 形成的茎襻结构松散, 使茎襻结构在逆转录中容易打开; (2) 可能改变转录因子 HNF4 和 COUP-TF 结合位点的位置, 可能产生转录因子 HNF1 和 HNF3 结合位点, 上调 pgRNA 转录; (3) 上调核心蛋白的表达和下调前-C 蛋白的表达从而加强衣壳化, 使病毒复制增加. Li *et al*^[21] 在研究双变异抑制前基因组 RNA 转录时发现, 双变异不但改变核受体结合位点, 而且还新增加了一个 HNF1 转录因子结合位点. 进一步转染 Huh7 细胞提示改变核受体结合位点对 HBV RNA 的转录没有影响, X 蛋白上两个密码子的改变抑制前-C 和核心 RNA 的转录, HNF1 转录因子结合位点的出现可以恢复核心 RNA 的水平. 因此认为, 常见的双变异对前-C RNA 转录的特异性抑制是多种因素综合作用的结果.

发生 CP (A1762T/G1764A) 和前-C 区 (1896 G \rightarrow A) 变异的 HBeAg 阴性的患者远多于 HBeAg 阳性的患者. CP 变异的患者更易出现肝脏的失代偿^[21-23]. 由于 BCP 与 X 基因的部分重叠, A1762T/G1764A 导致 X 基因第 130 和 131 的密码子改变, 而这正是肝癌患者经常出现的^[24]. Huy *et al*^[25] 在研究中发现, CP 变异, 特别是 T1762/A1764 双变异, 与肝硬化、肝癌、基因 C 型相关 ($P < 0.05$). Yuen *et al*^[26] 通过多中心研究, CP 变异与肝癌存在相关性, 而与基因 C 型无关. 但对 CP 变异与肝硬化之间的关系还存在不同的观点. Yuen *et al*^[27] 在比较前-C 区、CP 变异、基因分型与乙型肝炎肝硬化相关并发症之间的关系时, 认为以上因素无明显相关性.

2.2 缺失、插入突变及其生物学意义 碱基缺失作为 CP 区内的另一种突变形式常见于慢性乙型肝炎患者、肝细胞癌患者、原位肝移植患者体内. 单独感染该种变异病毒株的患者常表现出较低水平的病毒血症. 考虑这种缺失变异可以减弱或阻止前-核心 mRNA 的起始转录, 从而使 HBeAg 分泌减少或消失. 这是变异是 HBV 在宿主长期的免疫压力下发生的, 其出现可能与慢性肝炎患者体内病毒活动性的增强有关.

在慢性乙型肝炎患者和曾接受原位肝移植患者的 BCP 还可见另一种变异: 插入突变^[28]. 这种变异通常出现在肝衰竭之前或与之同时出现, 发生插入突变的病毒常表现出较高的复制能力. 可能是由于插入片段产生了新的 TATA 结合蛋白的结合位点, 从而导致了重型肝

炎或肝衰竭的发生, 这种推测仍需进一步实验证实。

3 乙型肝炎病毒CP的变异与治疗的关系

在HBeAg阴性的慢性HBV感染患者中经常发现基本启动子(A1762T/G1764A)与前-C区(G1896A)变异。但是, 对于这些变异的临床意义以及与治疗的关系仍存在不同的观点。

Zampino *et al*^[29]治疗14例在化疗中感染HBV的肿瘤患者, 对 α -2 a干扰素产生应答者为6例, 其中有5例患者除A1762T/G1764A外, 还存在T1753C变异, 但是无G1896A变异, 认为干扰素介导的HBeAg血清转换与CP变异相关。Marrone *et al*^[30]使用 α -2 a干扰素治疗HBeAg阳性的CP变异(A1762T/G1764A)的患者, 认为血清HBeAg和HBV DNA的低水平与CP的变异存在相关性, 能干扰素的治疗产生应答, 可以作为干扰素治疗产生应答的一个预测指标。Zhang *et al*^[31]在治疗HBV感染时发现, 17例中的5例A1762T/G1764A变异患者全部产生应答, 而其余只有2例产生应答。另外5例前-C区G1896A变异及2例合并C区107-118氨基酸变异的患者, 有4例对干扰素的治疗无应答。结果说明, CP变异可以作为预测干扰素治疗效果的因素之一。Erhardt *et al*^[32]研究了BCP、CURS、NRE和前-C区与干扰素治疗效果的关系, 对干扰素持续应答率约为30%, HBeAg阳性与阴性之间无显著差异。干扰素应答与BCP变异位点, 特别是1753-1766 nt和1762-1764 nt相关。在HBeAg阳性患者中, 具有A1762T/G1764A变异以及BCP的1753-1766 nt内变异点的数目多时, 对干扰素的反应良好。在HBeAg阴性患者中, 无A1762T/G1764A变异以及BCP的1753-1766 nt内变异点的数目少时, 对干扰素的反应良好。但是Hannoun *et al*^[33]经过对26例HBeAg阳性的患者12 wk的干扰素治疗, 认为CP特异位点的变异或变异的数量与对干扰素治疗应答的效果无相关性。Chen *et al*^[34]在研究使用 α 干扰素治疗对HBV聚合酶、BCP、前-C/C特异性变异的影响时, 没有发现与临床应答或治疗结果相关的变异。同时, 也没有发现与拉米夫定耐药有关的变异, 提示拉米夫定治疗可能对干扰素 α 无应答的患者有效。Suzuki *et al*^[35]发现在使用拉米夫定治疗5 a的患者, 一部分前-C区和CP的变异患者在1 a之内, 野生株重新变为优势株。因此认为, HBeAg缺失的患者对拉米夫定治疗的应答较好。

4 HBV CP研究展望

CP在HBV的复制及致病机理等方面都起着重要作用, 并与抗病毒治疗的疗效有关。但有关CP变异与肝脏病变的关系, 野毒株与变异株的动态变化情况, 不同

变异株之间的相互关系, 以及变异与治疗的关系, 还存在许多不同观点, 有待于进一步研究。

5 参考文献

- 1 成军. 慢性病毒性肝炎发病机制的分子生物学研究. 世界华人消化杂志 2002;10:125-128
- 2 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:25-34
- 3 Yuh CH, Chang YL, Ting LP. Transcriptional regulation of precore and pregenomic RNAs of hepatitis B virus. *J Virol* 1992;66:4073-4084
- 4 Kramvis A, Kew MC. The core promoter of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 1999;6:415-427
- 5 杨艳杰, 成军, 陈东风, 刘妍, 杨倩, 王建军. 乙型肝炎病毒核心启动子的结构及调节研究. 世界华人消化杂志 2003;11:1006-1008
- 6 Lopez-Cabrera M, Letovsky J, Hu KQ, Siddiqui A. Transcriptional factor C/EBP binds to and transactivates the enhancer element II of the hepatitis B virus. *Virology* 1991;183:825-829
- 7 Raney AK, Johnson JL, Palmer CN, McLachlan A. Members of the nuclear receptor superfamily regulate transcription from the hepatitis B virus nucleocapsid promoter. *J Virol* 1997;71:1058-1071
- 8 Yu X, Mertz JE. Differential regulation of the pre-C and pregenomic promoter of human hepatitis B virus by members of the nuclear receptor superfamily. *J Virol* 1997;71:9366-9374
- 9 Guo W, Chen M, Yen TS, Ou JH. Hepatocyte-specific expression of the hepatitis B virus core promoter depends on both positive and negative regulation. *Mol Cell Biol* 1993;13:443-448
- 10 Gilbert S, Galarneau L, Lamontagne A, Roy S, Belanger L. The hepatitis B virus core promoter is strongly activated by the liver nuclear receptor fetoprotein transcription factor or by ectopically expressed steroidogenic factor 1. *J Virol* 2000;74:5032-5039
- 11 Lin WJ, Li J, Lee YF, Yeh SD, Altuwaijri S, Ou JH, Chang C. Suppression of hepatitis b virus core promoter by the nuclear orphan receptor TR4. *J Biol Chem* 2003;278:9353-9360
- 12 Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994;68:8102-8110
- 13 Buckwold VE, Xu Z, Chen M, Yen TS, Ou JH. Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter on precore gene expression and viral replication. *J Virol* 1996;70:5845-5851
- 14 Parekh S, Zoulim F, Ahn SH, Tsai A, Li J, Kawai S, Khan N, Trepo C, Wands J, Tong S. Genome replication, virion secretion, and e antigen expression of naturally occurring hepatitis B virus core promoter mutants. *J Virol* 2003;77:6601-6612
- 15 Ogata N, Miller RH, Ishak KG, Purcell RH. The complete nucleotide sequence of a pre-core mutant of hepatitis B virus implicated in fulminant hepatitis and its biological characterization in chimpanzees. *Virology* 1993;194:263-276
- 16 Hasegawa K, Huang J, Rogers SA, Blum HE, Liang TJ. Enhanced replication of a hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *J Virol* 1994;68:1651-1659
- 17 Alexopoulou A, Karayiannis P, Hadziyannis SJ, Hou J, Pickering J, Luo K, Thomas HC. Whole genome analysis of hepatitis B virus from four cases of fulminant hepatitis: genetic variability and its potential role in disease pathogenicity. *J Viral Hepat* 1996;3:173-181
- 18 Gerner P, Lausch E, Friedt M, Tratzmuller R, Spangenberg C, Wirth S. Hepatitis B virus core promoter mutations in children with multiple anti-HBe/HBeAg reactivations result in enhanced promoter activity. *J Med Virol* 1999;59:415-423
- 19 Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Biologic properties of

- hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. *Virology* 1997;233:374-381
- 20 Gunther S, Piwon N, Will H. Wild-type levels of pregenomic RNA and replication but reduced pre-C RNA and e-antigen synthesis of hepatitis B virus with C(1653)→T, A(1762)→T and G(1764)→A mutations in the core promoter. *J Gen Virol* 1998;79:375-380
- 21 Li J, Buckwold VE, Hon MW, Ou JH. Mechanism of suppression of hepatitis B virus precore RNA transcription by a frequent double mutation. *J Virol* 1999;73:1239-1244
- 22 Chu CJ, Keefe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, Carey W, Brown RS Jr, Luketic VA, Terrault N, Lok AS; U. S. HBV Epidemiology Study Group. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States. *Hepatology* 2003;38:619-628
- 23 Hussain M, Chu CJ, Sablon E, Lok AS. Rapid and sensitive assays for determination of hepatitis B virus(HBV)genotypes and detection of HBV precore and core promoter variants. *J Clin Microbiol* 2003;41:3699-3705
- 24 Kuang SY, Jackson PE, Wang JB, Lu PX, Munoz A, Qian GS, Kensler TW, Groopman JD. Specific mutations of hepatitis B virus in plasma predict liver cancer development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:3575-3580
- 25 Huy TT, Ushijima H, Quang VX, Ngoc TT, Hayashi S, Sata T, Abe K. Characteristics of core promoter and precore stop codon mutants of hepatitis B virus in Vietnam. *J Med Virol* 2004;74:228-236
- 26 Yuen MF, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen JC, Wong DK, Yuan HJ, Sum SM, Chan AO, Wong BC, Lai CL. Role of hepatitis B virus genotypes Ba and C, core promoter and precore mutations on hepatocellular carcinoma: a case control study. *Carcinogenesis* 2004;25:1593-1598
- 27 Yuen MF, Fung SK, Tanaka Y, Kato T, Mizokami M, Yuen JC, Wong DK, Yuan HJ, Sum SM, Chan AO, Wong BC, Lai CL. Longitudinal study of hepatitis activity and viral replication before and after HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients infected with genotypes B and C. *J Clin Microbiol* 2004;42:5036-5040
- 28 Laskus T, Rakela J, Tong MJ, Nowicki MJ, Mosley JW, Persing DH. Naturally occurring hepatitis B virus mutants with deletions in the core promoter region. *J Hepatol* 1994;20:837-841
- 29 Zampino R, Marrone A, Cirillo G, del Giudice EM, Utili R, Karayiannis P, Liang TJ, Ruggiero G. Sequential analysis of hepatitis B virus core promoter and precore regions in cancer survivor patients with chronic hepatitis B before, during and after interferon treatment. *J Viral Hepat* 2002;9:183-188
- 30 Marrone A, Zampino R, Luongo G, Utili R, Karayiannis P, Ruggiero G. Low HBeAg serum levels correlate with the presence of the double A1762T/G1764A core promoter mutation and a positive response to interferon in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Intervirology* 2003;46:222-226
- 31 Zhang X, Han Y, Lu Z, Gao J, Luo Z, Zhang D. Effect of multiple mutations in the core promoter and pre-core/core region of hepatitis B virus genome on the response to interferon in e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:393-398
- 32 Erhardt A, Reineke U, Blondin D, Gerlich WH, Adams O, Heintges T, Niederau C, Haussinger D. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:716-725
- 33 Hannoun C, Horal P, Krogsgaard K, Lindh M; INTERPRED Study Group. Mutations in the X region and core promoter are rare and have little impact on response to interferon therapy for chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2002;66:171-178
- 34 Chen RY, Bowden S, Desmond PV, Dean J, Locarnini SA. Effects of interferon alpha therapy on the catalytic domains of the polymerase gene and basal core promoter, precore and core regions of hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:630-637
- 35 Suzuki F. Influence of the hepatitis B e antigen/anti-HBe status on the response to lamivudine. *Intervirology* 2003;46:339-343

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 •

世界华人消化杂志 2005 年由月刊改为半月刊

本刊讯 中国科技期刊引证报告(2003 年版): 2002 年度世界华人消化杂志总被引频次 4151, 影响因子 1.926, 即年指标 0.424, 他引总引比 0.45, 引用刊数 173, 扩散因子 4.2, 被引半衰期 2.99, 地区分布数 26, 机构数 138, 国际论文比 0.03, 基金论文比 0.27. 2002 年度各学科影响因子较高的 3 种期刊排名: 世界华人消化杂志影响因子 1.926, 临床医学排名第 2 位. 2002 年度总被引频次较高的 20 种期刊排名: 世界华人消化杂志总被引频次 4151, 排名第 1 位. 世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004 年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊, 2001 年度第一届中国百种杰出学术期刊, 2003 年度中国百种杰出学术期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录. 为适应我国消化病学专业基础与临床研究的快速发展, 从 2005 年开始, 世界华人消化杂志将由月刊改为半月刊, 大 16 开, 160 页, 每月 1, 15 日出版, 24 元/期, 全年 24 期, 邮发代号 82-262, 北京报刊发行局发行. (世界胃肠病学杂志 2004-06-15)