

# NHE-1与肝星状细胞增殖的关系及姜黄素对其的影响

胡泰洪, 黄利华, 杨玲, 朱清静, 朱锐, 蒋跃明

## ■背景资料

国外有报道, NHE-1介导细胞因子及氧应激激活HSCs, 激活NHE能促进细胞的增殖与分化, 反之抑制NHE则抑制细胞的增殖与分化, 并可诱导细胞的凋亡. HSCs的激活最终造成ECM在肝内过量积聚, 是肝纤维化发生的中心环节. NHE可能成为抗肝纤维化的重要靶点. 姜黄素对四氯化碳、D-氨基半乳糖及卡介苗加脂多糖诱导小鼠急性肝损伤有保护作用, 对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化有治疗作用, 可显著抑制HSCs的增殖和分泌ECM, 并诱导其凋亡.

胡泰洪, 黄利华, 蒋跃明, 无锡市传染病医院中西医结合科 江苏省无锡市 214005

杨玲, 朱锐, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科 湖北省武汉市 430060

朱清静, 武汉市传染病医院中西医结合科 湖北省武汉市 430060

江苏省中医药管理局基金资助项目, No. H05096

作者贡献分布: 胡泰洪与黄利华对本文所作贡献均等; 此课题由胡泰洪与黄利华设计; 研究过程由胡泰洪、朱锐及蒋跃明操作完成; 数据分析由朱清静与杨玲完成; 本文写作由胡泰洪与黄利华完成.

通讯作者: 胡泰洪, 214005, 江苏省无锡市, 无锡市传染病医院中西医结合科. hu-taihong@163.com

收稿日期: 2009-02-03 修回日期: 2009-06-02

接受日期: 2009-06-08 在线出版日期: 2009-06-28

## Influence of curcumin on NHE-1 mRNA and hepatic stem cell proliferation and their correlations

Tai-Hong Hu, Li-Hua Huang, Ling Yang, Qing-Jing Zhu, Rui Zhu, Yue-Ming Jiang

Tai-Hong Hu, Li-Hua Huang, Yue-Ming Jiang, Department of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, Wuxi Hospital for Infectious Diseases, Wuxi 214005, Jiangsu Province, China

Ling Yang, Rui Zhu, Department of Gastroenterology, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Qing-Jing Zhu, Department of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, Wuhan Hospital for Infectious Disease, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: the Administration of Traditional Chinese Medicine Program of Jiangsu Province, No. H05096

Correspondence to: Tai-Hong Hu, Department of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, Wuxi Hospital for Infectious Diseases, Wuxi 214005, Jiangsu Province, China. hu-taihong@163.com

Received: 2009-02-03 Revised: 2009-06-02

Accepted: 2009-06-08 Published online: 2009-06-28

## Abstract

**AIM:** To study the relationship between the mRNA of NHE-1 and the proliferation of hepatic stellate cells (HSCs) and the influence of curcumin on them.

**METHODS:** Hepatic stellate cell lines (HSC-T6) were incubated with different concentrations (1, 10, 20  $\mu\text{mol/L}$ ) of curcumin for 24 h. The proliferation of hepatic stellate cells was measured by

MTT. The content of collagen I was measured by ELISA. The mRNA of NHE-1 was examined by RT-PCR.

**RESULTS:** Curcumin down-regulated the expression of NHE-1 mRNA ( $0.6401 \pm 0.0063$ ,  $0.2391 \pm 0.0039$ ,  $0.1437 \pm 0.0044$  vs  $0.7214 \pm 0.0155$ , all  $P < 0.05$ ), decreased the levels of collagen I ( $199.40 \pm 16.22$ ,  $182.37 \pm 14.72$ ,  $169.91 \pm 15.80$  ng/mg pro vs  $216.35 \pm 17.19$  ng/mg pro, all  $P < 0.05$ ) and lowered the number of proliferating HSCs in a concentration dependent way.

**CONCLUSION:** These results suggest that curcumin can prevent hepatic fibrosis via inhibiting proliferation and collagen I production of HSCs, which may be partly related to its regulative effect on the expression of NHE mRNA gene.

**Key Words:** Curcumin; Hepatic stellate cells;  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger; Liver fibrosis

Hu TH, Huang LH, Yang L, Zhu QJ, Zhu R, Jiang YM. Influence of curcumin on NHE-1 mRNA and hepatic stem cell proliferation and their correlations. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(18): 1860-1863

## 摘要

**目的:** 研究NHE-1与肝星状细胞增殖的关系及姜黄素对其的影响, 初步探讨肝纤维化的形成机制.

**方法:** 选择肝星状细胞系作为体外研究对象, 用不同浓度(1、10、20  $\mu\text{mol/L}$ )的姜黄素处理大鼠肝星状细胞; 以MTT比色法测定肝星状细胞的增殖; 酶联免疫吸附法(ELISA)测定I型胶原含量, RT-PCR法检测肝星状细胞 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 泵(NHE-1 mRNA)的表达.

**结果:** 各浓度姜黄素可明显下调肝星状细胞NHE-1 mRNA表达( $0.6401 \pm 0.0063$ ,  $0.2391 \pm 0.0039$ ,  $0.1437 \pm 0.0044$  vs  $0.7214 \pm 0.0155$ ,  $P < 0.05$ ), 降低培养上清液中I型胶原的水平( $199.40 \pm 16.22$ ,  $182.37 \pm 14.72$ ,  $169.91 \pm 15.80$  ng/mg pro vs  $216.35 \pm 17.19$  ng/mg pro,

## ■同行评议者

徐列明, 教授, 上海中医药大学附属曙光医院(东)肝二科

$P < 0.05$ ), 抑制肝星状细胞的增殖, 并呈剂量依赖性.

**结论:** 姜黄素可能通过调控肝星状细胞NHE-1 mRNA的表达来抑制HSC的增殖及I型胶原的合成等机制, 从而抑制肝纤维化的形成.

**关键词:** 姜黄素; 肝星状细胞;  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换泵; 肝纤维化

胡泰洪, 黄利华, 杨玲, 朱清静, 朱锐, 蒋跃明. NHE-1与肝星状细胞增殖的关系及姜黄素对其的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17(18): 1860-1863

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1860.asp>

## 0 引言

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是位于Disse间隙的一种间质细胞, 目前认为HSCs的活化、增殖与肝纤维化的发生发展密切相关. HSCs通过自分泌和旁分泌作用产生大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和活化基质金属蛋白酶抑制剂, 并抑制胶原酶活性, 从而降低ECM降解, 造成ECM过量沉积而形成纤维化. 抑制HSCs活化增殖有助于逆转肝纤维化<sup>[1-8]</sup>.

$\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换泵( $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger, NHE)-人们早已熟知的参与细胞内外 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换的细胞膜大分子. 已证实有6种形式的NHE, 分别命名为NHE1-6, 其中以NHE-1组织分布最广泛. 新近关于肝纤维化形成机制的研究表明NHE-1在肝纤维化形成中起重要作用, 为抗肝纤维化的研究提供了新靶点. 姜黄素(Curcumin, CUR)是从中药姜黄中提取的一种酚类色素, 具有诱导HSCs凋亡、抑制氧自由基产生、抑制多种蛋白激酶活性、抑制金属蛋白酶分泌等作用, 在体外实验中, 姜黄素对 $\text{CCl}_4$ 和D-半乳糖胺诱导的肝细胞毒性也有保护作用<sup>[9-15]</sup>.

我们的前期动物实验证实<sup>[16-17]</sup>: 姜黄素可通过抑制 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的表达, 抑制ERK-1的促HSCs的增殖作用, 从而产生抗 $\text{CCl}_4$ 诱导的大鼠肝纤维化的作用; NHE-1与肝纤维化存在密切关系. 为进一步研究姜黄素对肝纤维化的作用, 本实验应用肝星状细胞细胞系, 拟观察姜黄素对大鼠肝星状细胞增殖、I型胶原分泌及NHE mRNA表达的影响, 从体外探索姜黄素抗肝纤维化的作用机制.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 肝星状细胞系HSCs-T6(Friedman教授建立)由上海中医药大学徐列明教授惠赠.

DMEM为Gibco公司产品. 小牛血清购自杭州四季青公司. 四甲基偶氮唑蓝(MTT)购自华美生物工程公司. I型胶原试剂盒(美国BPB公司). Curcumin 购自Sigma公司, 不溶于水, 易溶于二甲亚砜溶液中, 配好的姜黄素二甲亚砜溶液以30 g/L小牛血清的DMEM培养液调整至姜黄素使用浓度, 二甲亚砜的终浓度要低于0.1%. Taq DNA聚合酶、MMLV逆转录酶、Oligo(dT)<sub>15</sub>、 $\text{MgCl}_2$ (25 mmol/L)购于美国Promega有限公司, Mix dNTP购于Sangon公司, RNA酶抑制剂购于华美生物工程公司, Tripure购于Roche诊断有限公司, 琼脂糖购于上海东海制药厂, DNA Marker DL2000购于大连宝生物工程有限公司. NHE-1上游引物: 5'-CAAGATCCCATCTGCCGTCTCA-3', NHE-1下游引物: 5'-ACTCCTCATTACCA GGTCCAC-3'(基因序列查自PubMed, M85299, GI: 1280490).  $\beta$ -actin上游引物: 5'-GAAACTACCTTCAACTCCATC-3',  $\beta$ -actin下游引物: 5'-CGA GGCCAGGATGGAGCCGCC-3'. 引物购于上海生工生物工程技术有限公司.

### 1.2 方法

**1.2.1 HSCs的培养及传代:** HSCs-T6培养于37℃、50 mL/L  $\text{CO}_2$ 的含100 mL/L胎牛血清、100 kU/L青霉素、100 U/L链霉素、1% L-谷氨酰胺的DMEM培养液中, 在倒置显微镜下观察细胞长到亚单层或细胞密度约80%-90%时, 以EDTA 37℃消化2-3 min传代.

**1.2.2 细胞增殖试验:** 以MTT比色法检测HSCs的增殖. 传一代培养的HSCs以50 g/L小牛血清的DMEM制备为 $1 \times 10^8$ /L细胞悬液, 接种于96孔板, 每孔100  $\mu\text{L}$ , 至细胞长至近单层后, 正常对照组换50 g/L小牛血清的DMEM培养液, 其余各组为含不同浓度姜黄素的5%小牛血清的DMEM培养液, 每组设6个复孔, 分组如下, I组: HSCs-T6空白对照; II组: 含姜黄素浓度为1  $\mu\text{mol/L}$ , III组: 含姜黄素浓度为10  $\mu\text{mol/L}$ , IV组: 含姜黄素浓度为20  $\mu\text{mol/L}$ . 24 h后每孔加0.5% MTT贮存液20  $\mu\text{L}$ 继续孵育4 h后, 弃上清并每孔加100  $\mu\text{L}$ 二甲基亚砜溶解细胞内结晶, 酶标仪570 nm波长测定吸光度(A)值. 抑制率 = (对照孔 $A_{570}$ -实验孔 $A_{570}$ )/对照孔 $A_{570} \times 100\%$ .

**1.2.3 ELISA法测定上清液I型胶原含量:** 将HSCs以 $1 \times 10^8$ /L培养于96孔板, 培养48 h, 按上述分组方法采用不同浓度姜黄素的培养液继续培养24 h后, 收集培养上清液. 取出酶标板, 分别加入培养上清和标准品, 每组6孔; 每孔加入50

### ■ 相关报道

舒建昌 *et al* 建立 $\text{CCl}_4$ 肝纤维化模型及HSCs培养, 通过在体实验和离体实验研究姜黄素对HSCs活化、增殖及凋亡的影响, 探讨其抗肝纤维化的机制. 杨伟峰 *et al* 联用 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换泵抑制剂阿米洛利与姜黄素对大鼠纤维化形成的影响, 结果预防组可减轻脂质过氧化、抑制细胞外基质的合成和分泌, 二者对肝纤维化均有预防作用.

### ■应用要点

本实验结果说明姜黄素可明显下调肝星状细胞NHE-1 mRNA表达, 不仅能抑制HSCs的增殖, 而且能抑制HSCs合成I型胶原的量, 从而提示姜黄素具有很好的抗肝纤维化作用, 其机制则可能与其能下调HSCs NHE mRNA的表达有关。

μL的酶标记溶液; 25℃孵育反应90 min; 洗液清洗6次; 每孔加入底物A、B液各50 μL; 25℃孵育反应15 min; 每孔加入50 μL终止液, 终止反应; 于酶标仪450 nm波长比色。

1.2.4 细胞中NHE-1 mRNA的表达量: 细胞总mRNA的提取: 药物作用于细胞24 h后, 倒去上清液, 加TRIzol 500 μL吹打后移入离心管中, 按Tripure试剂盒说明提取总RNA, 合成cDNA。RT-PCR: 在EP管中加ddH<sub>2</sub>O 8 μL, mRNA 4 μL, 500 mg/L的Oligo(dT)1 μL, 50 U/μL RNasin 0.5 μL, 25 mmol/L dNTP 2 μL, 5×逆转录缓冲液4 μL, 200 U/μL逆转录酶0.5 μL, 置37℃ 60 min后, 95℃ 5 min; PCR: 在EP管中加ddH<sub>2</sub>O 13 μL, 10×缓冲液2.5 μL, 25 mmol/L MgCl<sub>2</sub> 1.5 μL, 上下游引物各0.2 μL, 25 mmol/L dNTP 2 μL, cDNA 1 μL, 石蜡油8 μL, 置95℃ 6 min后, 再加ddH<sub>2</sub>O 5 μL及Taq酶0.5 μL(总反应体积25 μL)。变性温度94℃ 45 s, 退火温度55℃ 45 s, 延伸温度72℃ 1 min, 扩增25个循环; 最后于72℃ 10 min。NHE-1退火温度55℃, 产物为425 bp, β-actin退火温度为48℃, 产物长度为219 bp。取4 μL加1 μL的溴酚蓝电泳缓冲液电泳观察, 并用MG-1000多媒体凝胶成像分析系统计算吸光度值。以目的基因与内参照基因(β-actin mRNA)A值的比值作为该例标本mRNA的相对表达量。

**统计学处理** 用统计软件SPSS10.0进行数据统计学处理。计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 姜黄素对大鼠HSCs增殖的影响 MTT法显示, 不同浓度的姜黄素干预HSCs, 实验组A值均低于空白对照组, 10, 20 μmol/L时, 与空白对照组比较有差异( $0.087\pm0.050$ ,  $0.051\pm0.049$  vs  $0.281\pm0.063$ ,  $P<0.05$ ), 并且随浓度的增加姜黄素的抑制增殖作用增强。

2.2 姜黄素对大鼠HSCs I型胶原水平的影响 空白对照组比较, 姜黄素各剂量组不同程度降低培养上清液中I型胶原水平, 呈明显剂量效应关系, 与空白对照组比较差异有统计学意义( $199.40\pm16.22$ ,  $182.37\pm14.72$ ,  $169.91\pm15.80$  ng/mg pro vs  $216.35\pm17.19$  ng/mg pro,  $P<0.05$ )。

2.3 姜黄素对大鼠HSCs NHE-1 mRNA表达的影响 随着姜黄素作用剂量的增加, NHE-1 mRNA表达逐渐减弱(图1), 与空白对照组比较差异有

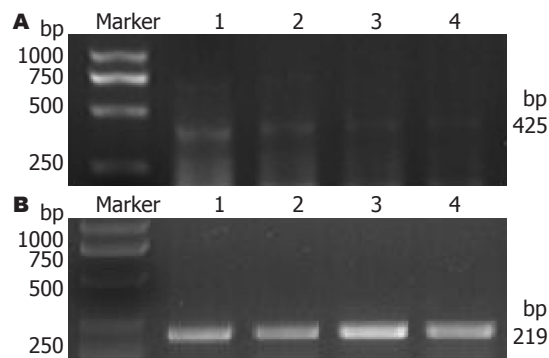


图1 大鼠HSCs NHE-1 mRNA的表达。A: NHE-1 mRNA; B: β-actin; 1: 空白对照组; 2-4: 分别为姜黄素浓度1, 10, 20 μmol/L组。

统计学意义( $0.6401\pm0.0063$ ,  $0.2391\pm0.0039$ ,  $0.1437\pm0.0044$  vs  $0.7214\pm0.0155$ ,  $P<0.05$ )。

## 3 讨论

HSCs活化是肝纤维化形成的关键, 而增殖是HSCs活化的重要特征之一。因此, 对HSCs的增殖的抑制是防治肝纤维化的策略之一。

NHE-1与人类疾病的关系是近年才刚刚开始研究的领域, 其与肝纤维化的关系渐渐被人们认识。Benedetti *et al*<sup>[18]</sup>最近的研究发现NHE对细胞的增殖、分化及凋亡的作用同样是适用于HSCs。HSCs的激活、细胞内pH值升高和NHE的激活密切相关。现已证实, NHE不但介导多种细胞因子, 而且也介导脂质过氧化激活HSCs, 而且很可能是激活HSCs途径中的先后环节。Svegliati-Baroni *et al*<sup>[19]</sup>的实验表明氧应激可直接刺激NHE, 他们提出NHE在反应过程中起到中介的作用, 介导各种刺激(细胞因子、生长因子和氧应激等)对HSCs的作用, 促进细胞进入S相。且提示阿米洛利通过抑制NHE而减弱增殖及胶原合成可作为治疗肝纤维化的一个新手段。Di Sario *et al*<sup>[20]</sup>利用分离培养的HSCs和肝纤维化大鼠模型评价选择性Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>交换抑制剂卡立泊来德的作用, 结果显示: 选择性Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>交换抑制剂卡立泊来德可作为肝纤维化治疗策略的一个方向, NHE被抑制后, 不但多种细胞因子不能激活HSCs, 而且脂质过氧化也不能激活HSCs。

杨伟峰 *et al*<sup>[21]</sup>观察联用NHE抑制剂阿米洛利与抗氧化剂姜黄素对大鼠纤维化形成的影响, 结果预防组可减轻脂质过氧化、抑制细胞外基质的合成和分泌, 二者对肝纤维化均有预防作用。本实验选择HSCs-T6为研究对象, 通过MTT法评价姜黄素对HSCs的增殖影响, 发现姜黄素



能明显抑制HSCs的增殖, 且抑制程度与其药物浓度有关; 通过ELISA法测定细胞上清的I型胶原的含量, 姜黄素各剂量组与空白对照组相比差异具有显著性意义, 提示姜黄素能抑制HSCs合成I型胶原; 且姜黄素可明显下调肝星状细胞NHE-1 mRNA表达. 本实验结果说明姜黄素不仅能抑制HSCs的增殖, 而且能抑制HSCs合成I型胶原的量, 从而提示姜黄素有很好的抗肝纤维化作用, 其机制则可能与其能下调HSCs NHE mRNA的表达有关.

#### 4 参考文献

- 1 周光德, 赵景民. 细胞外基质在肝内的代谢与肝纤维化的形成. 世界华人消化杂志 2002; 10: 57-59
- 2 贾继东, 尹姗姗, 王宝恩. 细胞外基质基因在肝脏的表达与调控. 世界华人消化杂志 2002; 10: 56-57
- 3 姜慧卿, 张晓岚. 肝纤维化的发生机制. 世界华人消化杂志 2000; 8: 687-689
- 4 王宝恩. 肝星状细胞与肝纤维化. 中华肝病杂志 2000; 8: 197-199
- 5 Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis--role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed* 2002; 4: 27
- 6 Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69-d77
- 7 黄光存, 张锦生. 肝星状细胞激活的细胞内信号转导. 世界华人消化杂志 2001; 9: 1056-1060
- 8 杨悦杰, 黄芬. 肝星状细胞及相关细胞因子在肝纤维化形成中的作用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2885-2890
- 9 刘永刚, 陈厚昌, 蒋毅萍. 姜黄素抗肝纤维化的实验研究. 时珍国医国药 2002; 13: 273-275
- 10 刘永刚, 陈厚昌, 蒋毅萍. 姜黄素对小鼠实验性肝损伤的保护作用. 中国中药杂志 2003; 28: 75-76
- 11 Kang HC, Nan JX, Park PH, Kim JY, Lee SH, Woo SW, Zhao YZ, Park EJ, Sohn DH. Curcumin inhibits collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in-vivo and in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 119-126
- 12 舒建昌, 何雅军, 吕霞, 沈雁, 潘洁, 叶国荣. 姜黄素诱导肝星状细胞凋亡的相关分子机制的初步研究. 中华消化杂志 2006; 26: 758-762
- 13 刘永刚, 刘永忠, 王晓东. 姜黄素抗大鼠肝星状细胞氧应激脂质过氧化作用的研究. 中成药 2004; 26: 829-832
- 14 尹蓉, 王沁, 富翠芹. 姜黄素对酒精诱导的大鼠脂质过氧化反应的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1383-1387
- 15 Araújo CC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96: 723-728
- 16 胡泰洪, 徐敏, 朱锐, 刘建国, 杨玲. 从细胞外信号调节激酶-1 mRNA在肝纤维化大鼠肝组织中的表达来探讨姜黄素的治疗作用. 中西医结合肝病杂志 2008; 18: 289-291
- 17 胡泰洪, 朱锐, 张波, 黄利华, 刘建国, 张喆, 徐敏, 杨玲. 实验性肝纤维化大鼠肝组织钠氢交换泵-1的表达. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 939-940
- 18 Benedetti A, Di Sario A, Casini A, Ridolfi F, Bendia E, Pigni P, Tonnini C, D'Ambrosio L, Feliciangeli G, Macarri G, Svegliati-Baroni G. Inhibition of the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger reduces rat hepatic stellate cell activity and liver fibrosis: an in vitro and in vivo study. *Gastroenterology* 2001; 120: 545-556
- 19 Svegliati-Baroni G, Di Sario A, Casini A, Ferretti G, D'Ambrosio L, Ridolfi F, Bolognini L, Salzano R, Orlandi F, Benedetti A. The  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger modulates the fibrogenic effect of oxidative stress in rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 1999; 30: 868-875
- 20 Di Sario A, Bendia E, Taffetani S, Marzioni M, Candelaesi C, Pigni P, Schindler U, Kleemann HW, Trozzi L, Macarri G, Benedetti A. Selective  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange inhibition by cariporide reduces liver fibrosis in the rat. *Hepatology* 2003; 37: 256-266
- 21 杨伟峰, 陈厚昌. 联用阿米洛利与姜黄素预防大鼠肝纤维化的实验研究. 胃肠病学和肝病杂志 2003; 12: 424-426

#### ■同行评价

本研究选题有一定新意, 设计合理, 具有一定的学术价值.

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (常务副总编辑: 张海宁 2009-06-28)