

胆管炎性狭窄疤痕组织中PDGF和CTGF的表达及意义

陈卫明, 李彦旭, 柴新群, 冯贤松

陈卫明, 咸宁市中心医院外科 湖北省咸宁市 437100
李彦旭, 柴新群, 冯贤松, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科 湖北省武汉市 430022
陈卫明, 在读硕士, 主治医师, 主要从事肝胆外科疾病的研究工作。
作者贡献分布: 此课题由陈卫明、李彦旭及柴新群设计; 研究过程由陈卫明、李彦旭及冯贤松操作完成; 数据分析与论文写作由陈卫明与李彦旭完成。
通讯作者: 柴新群, 副教授, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科。
xinqunc@hotmail.com
电话: 027-85351623
收稿日期: 2009-01-16 修回日期: 2009-03-05
接受日期: 2009-03-07 在线出版日期: 2009-03-28

Expression and significance of PDGF and CTGF in cholangitic stenosis

Wei-Ming Chen, Yan-Xu Li, Xin-Qun Chai,
Xian-Song Feng

Wei-Ming Chen, Department of Surgery, Xianning Central Hospital, Xianning 437100, Hubei Province, China
Yan-Xu Li, Xin-Qun Chai, Xian-Song Feng, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China
Correspondence to: Xin-Qun Chai, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, 1277 Jiefang Road, Wuhan 430022, Hubei Province, China. xinqunc@hotmail.com
Received: 2009-01-16 Revised: 2009-03-05
Accepted: 2009-03-07 Published online: 2009-03-28

Abstract

AIM: To investigate expressions of platelet-derived growth factor (PDGF) and connective tissue growth factor (CTGF) in cholangitic stenosis, and analyze molecular mechanism for innocuousness biliary tract stricture.

METHODS: SP immunohistochemistry was applied to detect the expression of PDGF and CTGF in 10 normal bile duct tissue specimens, 20 scar tissue specimens of extrahepatic bile duct and 12 scar tissue specimens of intrahepatic bile duct, and the relationship of the expression with cholangitic stenosis was also analyzed.

RESULTS: The positive expression of PDGF and CTGF was remarkably stronger in scar tissues of extrahepatic and intrahepatic bile ducts than in

normal bile duct tissues. Kruskal-Wallis Test and Man-Whitney Test revealed that expressions of PDGF and CTGF in scar tissues of extrahepatic bile duct were not positively related to that of intrahepatic bile duct, whereas there was a positive relationship between the expression of PDGF and CTGF in scar tissues of extrahepatic and intrahepatic bile duct and that of in normal bile duct ($P < 0.01$). Correlation analysis revealed that there was a positive relationship between the expression of PDGF and that of CTGF in scar tissues of extrahepatic bile duct ($r = 0.63, P < 0.05$). Moreover, there was a positive relationship between the expression of PDGF and that of CTGF in scar tissues of intrahepatic bile duct ($r = 0.58, P < 0.05$).

CONCLUSION: PDGF and CTGF may play a coordinate regulatory role in benign cholangitic stenosis, and the expressions of PDGF and CTGF have a close correlation with benign cholangitic stenosis.

Key Words: Cholangitic Stenosis; Platelet-derived growth factor; Connective tissue growth factor; Immunohistochemistry

Chen WM, Li YX, Chai XQ, Feng XS. Expression and significance of PDGF and CTGF in cholangitic stenosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(9): 891-895

摘要

目的: 检测血小板衍生生长因子(PDGF)和结缔组织生长因子(CTGF)在胆管炎性疤痕组织中的表达, 拟从分子水平来初步探讨良性胆道狭窄形成机制。

方法: 采用免疫组化SP法检测10例正常胆管组织、20例肝外胆管疤痕组织及12例肝内胆管疤痕组织中PDGF和CTGF的表达, 并初步分析两者表达的相关性及其表达与胆管炎性疤痕形成的相关性。

结果: 肝内、外胆管疤痕组织PDGF和CTGF表达均较高, 正常胆管组织表达最弱。经两两比较, 肝外、内胆管疤痕组织间差异无显著性意义($P > 0.05$)。而两组与正常胆管对照组比较差

■背景资料

肝内、外胆管疤痕组织中生长因子PDGF和CTGF均被激活, 可能参与了成纤维细胞的分化增殖、胶原合成与降解以及对细胞因子的调控, 并导致疤痕增生, 两者具有协同性。生长因子PDGF和CTGF与胆道炎性疤痕形成密切相关, 可能为今后的炎性疤痕的治疗提供了一个新的靶点。

■同行评议者

徐智, 教授, 北京大学第三医院外科

■研究前沿

在胆管炎性疤痕组织形成过程中,许多因子参与作用,但任何一种细胞因子的研究结果都无法解释复杂的纤维化过程,但立足于每种细胞因子的体内或体外研究,仍有助于去揭示这些细胞因子在炎性疤痕纤维化过程中的调节作用,并为今后临床上纤维化靶向治疗提供新的思路。

异均有非常显著性意义($P<0.01$)。Spearman相关分析表明:肝外、内胆管疤痕组织中PDGF和CTGF的表达均呈正相关($r=0.63, 0.58$, 均 $P<0.05$)。

结论:在肝内、外胆管疤痕组织中,PDGF和CTGF均被激活,两者的表达呈正相关,与胆道炎性疤痕形成密切相关。

关键词:胆管;炎性疤痕;血小板衍化生长因子;结缔组织生长因子;免疫组化

陈卫明, 李彦旭, 柴新群, 冯贤松. 胆管炎性狭窄疤痕组织中PDGF和CTGF的表达及意义. 世界华人消化杂志 2009; 17(9): 891-895
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/891.asp>

0 引言

胆管组织结构受损伤后,由增生的肉芽组织经改建成熟后形成纤维结缔组织来修复,进而致胆道管腔炎性狭窄。炎性反应既有对机体有利方面,如填补创口和缺损以保持组织器官的完整性和坚固性;也可能对机体产生不利或有害的影响,如炎性反应增生可引起体内各种管道的狭窄,引发器官的功能障碍等。如何预防和治疗炎性反应对机体产生的不良影响是当今医学界所面临的棘手问题。目前,有关胆道炎性狭窄的形成机制及防治措施的研究则少见文献报道。胆管损伤后出现炎性狭窄在临床中较为常见,突出表现为胆道管腔疤痕增生狭窄,尤以肝门部或肝门部以上胆管狭窄尤为显著^[1]。现代细胞生物学和分子生物学在炎性疤痕形成方面的研究发现:修复细胞(主要是成纤维细胞)的大量增殖与凋亡抑制、细胞外基质中胶原合成与降解失衡、部分细胞因子的大量产生及三者的密切关系构成了炎性疤痕的生物学基础。我们应用免疫组化方法检测了血小板衍化生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)在肝外、肝胆管疤痕组织、正常胆管组织中的表达强度、阳性细胞数及组织定位,拟从分子水平来初步探讨胆道良性狭窄形成机制,探讨PDGF和CTGF的表达与胆管炎性疤痕形成的相关性,为临床防治胆管炎性狭窄提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2003-01/2008-06咸宁医学院附属

第一医院经病理证实的肝外胆管狭窄疤痕石蜡包埋标本20例(肝外胆管疤痕组),其中男12例,女8例,发病年龄24-78(平均51)岁;肝内胆管狭窄疤痕石蜡包埋标本12例(肝内胆管疤痕组),其中男6例,女6例,发病年龄29-79(平均52)岁;同时,取肝移植供肝的肝外胆管组织6例,肝血管瘤切除的肝内胆管组织4例(共10例,作为正常胆管组织对照组)。鼠抗人PDGF mAb(武汉博士德生物工程有限公司产品);兔抗人CTGF mAb(武汉博士德生物工程有限公司产品);聚合物增强剂(试剂A)酶标抗鼠聚合物(试剂B);即用型SP试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司产品);DAB KID; Lli Vision+Polymer HRP(Ms/Rb)IHC Kit; PBS磷酸盐缓冲液(粉剂); Poly-L-Lysine; 柠檬酸型抗原修复缓冲液。

1.2 方法 采用免疫组织化学技术链霉菌抗生素蛋白-过氧化物酶连接法(SP法)检测肝外、肝内胆管炎性疤痕组织和正常胆管组织PDGF和CTGF的表达和定位。

1.2.1 免疫组织化学法检测PDGF的表达:石蜡切片脱蜡和水化后,用PBS(pH7.4冲洗3次,每次3 min; 对组抗原进行相应的修复; 每张切片加50 μ L 30 mL/L过氧化氢溶液,室温孵育10 min; PBS冲洗3次,每次3 min; 除去PBS液, 每张切片加50 μ L的一抗(鼠抗人PDGF mAb), 室温下4℃过夜; PBS冲洗3次,每次3 min; 除去PBS液, 每张切片加50 μ L聚合物增强剂(试剂A), 室温下孵育20 min. PBS冲洗3次,每次3 min; 除去PBS液, 每张切片加50 μ L酶标抗鼠聚合物(试剂B), 室温下孵育30 min. PBS冲洗3次,每次3 min; 除去PBS液, 每张切片加50 μ L新鲜配制DAB溶液,显微镜下观察10 min; 自来水冲洗, 苏木素复染, 1 mL/L盐酸分化, 自来水冲洗, PBS返蓝; 梯度酒精脱水干燥, 二甲苯透明, 中性树胶封固。

1.2.2 免疫组织化学法检测CTGF的表达:一抗用兔抗人CTGF mAb, 二抗用生物素标记羊抗兔IgG, 余步骤同PDGF检测方法。

1.2.3 阳性对照实验:已知的PDGF和CTGF阳性切片用作阳性对照。

1.2.4 阴性对照实验:空白对照:用0.01 mol/L PBS代替一抗, 其余步骤不变。置换实验:用正常鼠和兔血清代替一抗进行相同步骤的免疫组化染色。

1.2.5 结果判定标准:参照1996年全国免疫组织化学技术与诊断标准化专题研讨会意见:细胞质或核内见淡黄色颗粒明显高于背景色为阳性

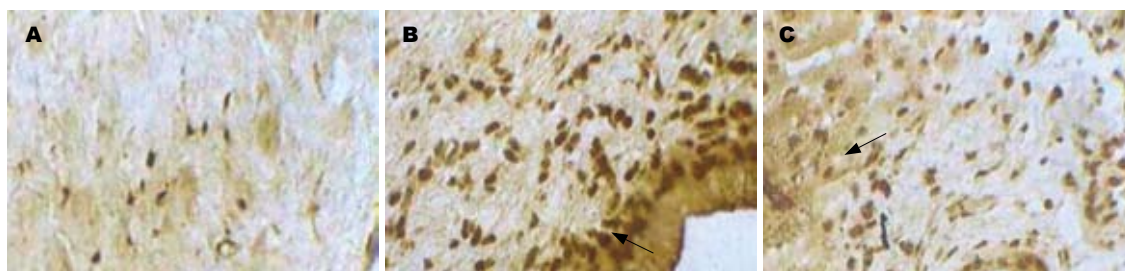


图 1 PDGF蛋白的表达(SP×400). A: 正常胆管组; B-C: 疤痕组.



图 2 CTGF蛋白的表达(SP×400). A: 正常胆管组; B-C: 疤痕组.

细胞. 阳性细胞评定标准: PDGF和CTGF主要以棕色颗粒着色于胞质和胞膜为阳性细胞. 细胞的着色强度可分为以下级数: “-”为阴性细胞; “+”为细胞核和/或细胞质染成淡棕黄色; “+++”为深棕黄色; “++”则介于两者之间. 每例标本随机取5个高倍(100倍)视野观察和计数阳性细胞, 计算出平均值.

统计学处理 统计学处理应用SPSS12.0软件系统, 计算机处理. 数据用mean±SD表示, 采用非参数检验中Kruskal-Wallis Test和Man-Whitney Test进行多组间的比较. 检验标准: $P<0.05$ 表示两组差异有显著性. 采用Spearman相关分析进行PDGF和CTGF表达关系的分析.

2 结果

2.1 PDGF蛋白的表达 正常胆管组织PDGF蛋白无表达或极少量表达, 淡染(图1A). 在肝外、内胆管疤痕组织中表达呈强阳性, 阳性细胞呈棕黄色, 主要定位于胆管上皮细胞、血管内皮细胞、增生的FB、巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞的细胞核中, 胞质中少量表达(图1B-C).

2.2 CTGF蛋白的表达 正常胆管组织CTGF蛋白无表达或极少量表达, 淡染(图2A). 在肝外、内胆管疤痕组织中表达呈强阳性, 阳性细胞呈棕黄色, 主要定位于细胞核, 细胞质中少量弱阳性表达, 在胆管上皮细胞、血管内皮细胞、增生的FB及炎细胞中均有强阳性表达(图2B-C), 两者的分布较一致. 阴性对照片不着色.

表 1 各组中PDGF和CTGF蛋白分析结果 (mean ± SD)

分组	n	PDGF	CTGF
肝外胆管疤痕组	20	36.90 ± 2.48 ^b	34.23 ± 1.30 ^b
肝内胆管疤痕组	12	35.67 ± 11.89 ^b	32.61 ± 13.20 ^b
正常胆管组	10	1.54 ± 0.96	1.22 ± 0.98

^b $P<0.01$ vs 正常胆管组.

2.3 PDGF和CTGF蛋白表达分析 每张组织切片在低倍镜下(×100)随机选择五个视野, 计数PDGF和CTGF蛋白表达的阳性细胞数, 计算出平均值. 数据经统计分析, 发现两指标中, 肝外、内胆管疤痕组织表达均较高, 正常胆管组织表达最弱. 经两两比较, 肝外、内胆管疤痕组间差异无显著性意义($P>0.05$). 而两组与正常胆管对照组比较差异均有非常显著性意义($P<0.01$, 表1).

2.4 PDGF和CTGF蛋白表达的关系 Spearman相关分析表明: 肝外、内胆管疤痕组织中PDGF和CTGF蛋白两者的表达均成正相关($r = 0.63$, $P<0.05$; $r = 0.58$, $P<0.05$).

3 讨论

PDGF是一种与损伤愈合有关的生长因子, 在损伤愈合中可以不同的方式产生. PDGF主要由血小板分泌的 α 颗粒释放, 以AB亚型最丰富, 在人血小板和急性伤口渗出液中主要是AA亚型. 此外, 巨噬细胞、激活的单核细胞、内皮细

■相关报道

国内外对炎性疤痕的研究多集中在皮肤疤痕和整形美容领域, 而对胆道炎性狭窄的形成机制及防治措施的研究则少见文献报道.

■应用要点

本研究检测PDGF和CTGF在胆管炎性疤痕组织中的表达,以及两者表达的相关性和协同性,拟从分子水平来初步探讨胆管狭窄形成机制,为临床防治胆管炎性疤痕狭窄提供理论依据。

细胞、表皮细胞和成纤维细胞等都可以分泌该因子。PDGF对成纤维细胞、平滑肌细胞、单核细胞、中性粒细胞等有趋化吸引作用,并强烈刺激成纤维细胞增殖及诱导其合成胶原、纤维连接蛋白(fibronectin, Fn)和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等成分,以形成肉芽组织,促进创面愈合。由于血小板凝聚和脱颗粒是对组织损伤的起始反应,所以现在认为是创面愈合早期的重要介质。

研究发现,创伤后释放的PDGF是单核细胞和FB的黏附趋化剂,并促进其增殖,激活巨噬细胞诱导FB产生胶原蛋白和纤维连接蛋白,并使胶原酶活化,调节胞外基质的更新。FB在过度增生炎性组织中的化学趋化和促进有丝分裂的反应明显高于炎性组织,可能与细胞表面PDGF受体水平不同有关。Haisa *et al*^[2]发现炎性组织FB表面受体水平比正常皮肤FB高4-5倍,而两者 β 受体水平无差别。而Schneider *et al*^[3]通过对大鼠胰腺星形细胞(pancreatic stellate cells, PSC)原代培养发现,在 α -SMA阳性的MFB样细胞中存在PDGF α 和PDGF β 受体,在培养基中加入50 μ g/L PDGF和5 μ g/L bFGF可显著加快细胞增殖,认为PDGF是最有效的分裂原。目前有学者用重组人PDGF(recombinant human platelet-derived growth factor, rhPDGF)来促进伤口的愈合,其机制是通过促进伤口的上皮化来实现的^[4]。

CTGF是一种新发现的刺激成纤维细胞增殖和胶原沉积的生长因子,是高度保守的CCN(CTGF、Cef10/cyr61和Nov的缩写)多肽家族中的成员。CTGF为肝素结合型,含349个氨基酸,富含半胱氨酸,其分子质量约为36-38 kDa,可由成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞合成分泌。成年哺乳动物心、脑、肾、肺、肝等中均有表达。人类CTGF基因定位于染色体6q23.1,包括5个外显子,4个内含子。

CTGF富含半胱氨酸的促分裂原,属间充质细胞生长因子,其具有多种生物学活性如:促进细胞增殖及ECM的产生、促进有丝分裂细胞增殖、合成胶原、调节细胞外基质基因的表达、介导细胞的趋化、黏附、调节新生血管形成、刺激细胞迁移、促进软骨和骨骼的发育等。

CTGF是近年来备受重视的促纤维化蛋白因子。在病理状况下,CTGF过度表达,他可以直接作用于间充质来源细胞(如成纤维细胞),促进其增殖和ECM的合成,还能作为TGF- β 的下游蛋白的角色介导其促纤维化作用,而TGF- β 已

被认为是炎性组织形成及不同组织中纤维化发生的关键介导因素^[6]。李世荣 *et al*^[7]发现体外培养的人增生性炎性组织成纤维细胞与正常皮肤的相比,胶原合成、CTGF及CTGF基因表达均显著增高。刘剑毅 *et al*^[8]用反义寡核苷酸作用于体外培养的人炎性组织成纤维细胞,能抑制其CTGF表达、胶原合成。Garrett *et al*^[9]认为CTGF对于TGF- β 1诱导的MFB的分化是必需的,但仅CTGF不足以引起MFB的分化和胶原基质的收缩。CTGF是一种重要的促纤维化因子,作为TGF/SMADs途径的下游介质参与炎性组织的形成。阻断CTGF的产生及其促纤维化效应可能为今后的炎性疤痕的治疗提供了一个新的靶点。相比TGF- β 1来说,CTGF对抗纤维化作用应该更有效和安全,因为CTGF的生理条件下表达水平很低,其作用范围也主要局限于结缔组织。阻断CTGF不会出现阻断TGF- β 1后可能产生的有害的临床反应。因此,CTGF可作为选择性干预纤维化疾病结缔组织形成的特殊靶子,CTGF可作为选择性干预纤维化形成具有诱人前景^[10]。

本实验结果表明,PDGF和CTGF在肝内、外胆管疤痕组织的胆管上皮细胞、增生的FB、血管内皮细胞及一些炎症细胞中均有强阳性表达。主要定位于细胞膜和细胞质表达。正常胆管组表达较弱,甚至无表达。说明PDGF和CTGF与胆管疤痕形成有密切的关系。Lading *et al*^[11]在病理性疤痕组织里培养FB实验研究中表明,PDGF蛋白的表达升高。创伤后释放的PDGF是单核细胞和FB的黏附趋化剂,并促进其增殖,激活巨噬细胞诱导FB产生胶原蛋白和纤维连接蛋白,并使胶原酶活化,调节胞外基质的更新。PDGF表达与多种生长因子在调控创面修复方面有相互影响的作用,他们相互协调控制,共同作用影响组织的修复增生^[12-13]。CTGF在FB、成肌细胞、造血细胞等多种细胞的增殖和分化中起重要的作用。在正常的胆管组织中,CTGF仅呈极低水平表达。在各种因素的刺激下,CTGF能迅速表达,他可以直接作用于间充质来源细胞(如成纤维细胞),促进其增殖和ECM的合成,还能作为TGF- β 的下游蛋白的角色介导其促纤维化作用,从而促进胆管组织中FB的增殖与合成。

在组织修复过程中,PDGF和CTGF和某些相关的细胞因子表达存在相互的网络调控作用,并由此影响修复细胞的增殖与分化。Heikkila *et al*^[14]研究表明PDGF和CTGF基因的表达是触发平滑肌细胞增殖的关键因素和始动因素。

Simpson *et al*^[15]报道, 多种生长因子可以激活细胞内某些酶的变化, 增加PDGF和CTGF的表达, 最终引起一系列生物效应. 通过Spearman相关分析表明PDGF和CTGF两者成正相关关系, 说明两者在促进疤痕形成的过程中是相互协同作用的. PDGF和CTGF的激活和协同作用可能参与了FB的增殖甚至表型的转化, 或胶原合成与降解及细胞因子的调控过程^[16]. 并导致异常的疤痕增生. PDGF和CTGF蛋白的高表达与良性胆管狭窄的疤痕组织纤维化的发生有着密切的关系.

因此, 肝外、内胆管疤痕组织中PDGF和CTGF被激活, 可能参与了成纤维细胞的分化增殖、胶原合成与降解以及对细胞因子的调控, 并导致疤痕增生. 在肝外胆管疤痕组织中PDGF和CTGF蛋白两者的表达成正相关, 且在肝内胆管疤痕组织中PDGF和CTGF蛋白两者的表达亦成正相关, 表明两者具有协同性. PDGF和CTGF与良性胆道狭窄疤痕形成密切相关.

4 参考文献

- 1 Geng ZM, Xiang GA, Han Q, Liu XG, Su BS, Liu QG, Pan CE. An experimental study on mechanism of benign biliary stricture. *Zhonghua Gandan Waike Zazhi* 2001; 7: 618-619
- 2 Haisa M, Okochi H, Grotendorst GR. Elevated levels of PDGF alpha receptors in keloid fibroblasts contribute to an enhanced response to PDGF. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 560-563
- 3 Schneider E, Schmid-Kotsas A, Zhao J, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Adler G, Waltenberger J, Grünert A, Bachem MG. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: C532-G543
- 4 Ehrlich HP, Freedman BM. Topical platelet-derived growth factor in patients enhances wound closure in the absence of wound contraction. *Cytokines Cell Mol Ther* 2002; 7: 85-90
- 5 Segarini PR, Nesbitt JE, Li D, Hays LG, Yates JR 3rd, Carmichael DF. The low density lipoprotein receptor-related protein/alpha2-macroglobulin receptor is a receptor for connective tissue growth factor. *J Biol Chem* 2001; 276: 40659-40667
- 6 Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286-1292
- 7 李世荣, 刘剑毅, 纪淑兴. 体外培养人增生性瘢痕成纤维细胞胶原合成及结缔组织生长因子的表达. *中华整形外科杂志* 2004; 20: 124-127
- 8 刘剑毅, 李世荣, 纪淑兴. 反义寡核苷酸对人瘢痕疙瘩成纤维细胞结缔组织生长因子基因表达和胶原合成的作用. *中华烧伤杂志* 2004; 20: 72-75
- 9 Garrett Q, Khaw PT, Blalock TD, Schultz GS, Grotendorst GR, Daniels JT. Involvement of CTGF in TGF-beta1-stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1109-1116
- 10 Sato S, Nagaoka T, Hasegawa M, Tamatani T, Nakanishi T, Takigawa M, Takehara K. Serum levels of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 149-154
- 11 Ladin DA, Hou Z, Patel D, McPhail M, Olson JC, Saed GM, Fivenson DP. p53 and apoptosis alterations in keloids and keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 28-37
- 12 Ghosh M, Liu G, Randall G, Bevington J, Leffak M. Transcription factor binding and induced transcription alter chromosomal c-myc replicator activity. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 10193-10207
- 13 Lepique AP, Moraes MS, Rocha KM, Eichler CB, Hajj GN, Schwindt TT, Armelin HA. c-Myc protein is stabilized by fibroblast growth factor 2 and destabilized by ACTH to control cell cycle in mouse Y1 adrenocortical cells. *J Mol Endocrinol* 2004; 33: 623-638
- 14 Heikkila R, Schwab G, Wickstrom E, Loke SL, Pluznik DH, Watt R, Neckers LM. A c-myc antisense oligodeoxynucleotide inhibits entry into S phase but not progress from G0 to G1. *Nature* 1987; 328: 445-449
- 15 Simpson CS, Morris BJ. Basic fibroblast growth factor induces c-fos expression in primary cultures of rat striatum. *Neurosci Lett* 1994; 170: 281-285
- 16 胡振富, 罗力生, 罗盛康. 病理性瘢痕中c-myc、c-fos和ras原癌基因表达的实验研究. *中华整形外科杂志* 2002; 18: 165-167

■同行评价

本文选题密切结合临床, 拟在解决临床问题, 选题得当, 方法正确, 结果可靠, 讨论切题, 文笔流畅, 有一定的基础研究价值.

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 •

中国科技期刊引证报告(核心版)发布 WJG 2007 年影响因子 0.745

本刊讯 2007年World Journal of Gastroenterology(WJG)的总被引频次为4431, 位居全部1723种中国科技论文统计源期刊的第14位, 内科医学类28种期刊的第1位. 2007年WJG的影响因子为0.745, 内科医学类28种期刊的第10位. 即年指标0.163, 他引率0.85, 引用刊数482种, 扩散因子10.88, 学科影响指标0.73. (编辑: 程剑侠 2009-03-28)