世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2010年7月8日; 18(19): 1985-1989
ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R

基础研究 BASIC RESEARCH

非人灵长类动物急性肝功能衰竭模型的建立

徐玉振, 薛 琨, 高 毅, 潘明新, 简国登, 刘晓明, 饶军华

徐玉振, 薛琨, 高毅, 潘明新, 简国登, 南方医科大学附属珠江医院肝胆二科 广东省广州市 510282
刘晓明, 饶军华, 广东省昆虫研究所华南灵长类研究开发中心 广东省广州市 510555
徐玉振, 在读博士, 主要从事肝胆外科及生物人工肝的研制与开发.
国家高技术研究发展计划基金资助项目(863计划), No. 2006AA02A141
作者贡献分布: 该课题由高毅、徐玉振及潘明新酝酿设计; 高毅为863项目总负责; 实验过程由徐玉振、薛琨及简国登操作完成; 实验动物由刘晓明与饶军华提供; 数据分析由徐玉振完成; 论文写作由徐玉振完成; 高毅与潘明新提出修改和指导建议.
通讯作者: 高毅, 教授, 510282, 广东省广州市, 南方医科大学附属珠江医院肝胆二科. gaoyi6146@133.com
电话: 020-62782560
收稿日期: 2010-04-15 修回日期: 2010-06-13
接受日期: 2010-06-22 在线出版日期: 2010-07-08

Establishment of a non-human primate model of acute liver failure

Yu-Zhen Xu, Kun Xue, Yi Gao, Ming-Xin Pan, Guo-Deng Jian, Xiao-Ming Liu, Jun-Hua Rao

Yu-Zhen Xu, Kun Xue, Yi Gao, Ming-Xin Pan, Guo-Deng Jian, Department of Hepatobiliary Surgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China
Xiao-Ming Liu, Jun-Hua Rao, South-China Primate Research & Development Center of Guangdong Entomological Institute, Guangzhou 510555, Guangdong Province, China
Supported by: the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program), No. 2006AA02A141
Correspondence to: Professor Yi Gao, Department of Hepatobiliary Surgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China. gaoyi6146@133.com
Received: 2010-04-15 Revised: 2010-06-13
Accepted: 2010-06-22 Published online: 2010-07-08

Abstract

AIM: To establish a non-human primate model of acute liver failure (ALF).

METHODS: Fifteen healthy cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) were randomly divided into three groups, which were administered with D-galactosamine via the jugular vein at doses of 0.45 (high-dose group), 0.3 (medium-dose group) and 0.15 g/kg (low-dose group), respectively, to induce ALF. At 0, 12, 24, 36, 48, 60, 72 and 96 h after administration, clinical and intracranial pressure (ICP) data were recorded, and blood samples were collected for measurement of alanine aminotransferase (ALT), prothrombin time (PT), total bilirubin (TBIL), and ammonia (NH_3). Animal survival time was recorded to compare the survival rates among the three groups. Postmortem examination was performed in dead cynomolgus monkeys.

RESULTS: All animals were dead in the high- and medium-dose groups, and the mean survival time was 56.1 h ± 8.1 h and 109.8 h ± 11.2 h, respectively. Only one animal died at 98 h after treatment in the low-dose group. In the high- and medium-dose groups, serum levels of ALT, PT, TBIL and NH_3, and ICP were significantly higher at all time points than at baseline (0 h) (all $P < 0.05$). All these parameters were normal at 60 h in the low-dose group. Inflammatory cell infiltration and hepatic cell necrosis were observed in dead cynomolgus monkeys.

CONCLUSION: A cynomolgus monkey model of AHF has been successfully established and can be used for future ALF research.

Key Words: Acute liver failure; Macaca fascicularis; D-galactosamine; Animal model

Xu YZ, Xue K, Gao Y, Pan MX, Jian GD, Liu XM, Rao JH. Establishment of a non-human primate model of acute liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2010; 18(19): 1985-1989

摘要

目的: 构建一种稳定的非人灵长类大动物急性肝衰竭模型.

方法: 将15只食蟹猴随机分成3组, 经颈外静脉分别注射0.45、0.3和0.15 g/kg D-氨基半乳糖胺, 构建食蟹猴肝衰竭动物模型. 动态检测给药前(0 h)、给药后12、24、36、48、60、72、96 h生命体征、颅内压(ICP)及血清丙氨酸转氨酶(ALT)、凝血酶原时间(PT)、总胆红素(TBIL)、血氨(NH_3)的变化. 观察动物临床表现及病程进展情况, 记录动物生存时间, 动

■**背景资料**
急性肝功能衰竭(ALF)因为病情复杂、影响因素多、缺乏对照而难以确切判断疗效. 建立理想的ALF动物模型, 是进行ALF研究的基础. 目前的ALF动物模型多是鼠、兔、猪、犬类.

■**同行评议者**
张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

■研发前沿
本研究是肝胆科对于终末期肝病处理方面的难点及急需解决的问题, 属本学科的研究热点. 目前生物人工肝的开发研究中大动物模型多采用猪、犬, 与人类的差异很大, 急需建立与人类似的动物模型, 为生物人工肝的临床应用奠定基础.

物死亡后行组织病理学检查.

结果: 0.45 g/kg和0.3 g/kg组动物全部死亡, 生存时间分别为56.1 h±8.1 h和109.8 h±11.2 h, 0.15 g/kg实验猴除1只98 h死亡外其余全部存活. 0.45 g/kg和0.3 g/kg组动物各时点的ALT、TBIL、PT、NH_3及ICP均明显高于基线值(0 h), 差异有统计学意义(P<0.05), 0.15 g/kg实验猴各指标在60 h后渐恢复正常. 死亡动物组织病理检查见肝细胞坏死, 肝内炎性细胞浸润.

结论: 以0.3 g/kg的D-氨基半乳糖胺诱发食蟹猴急性肝功能衰竭动物模型, 符合急性肝功能衰竭的临床表现、病理变化, 可用于急性肝功能衰竭的动物实验研究.

关键词: 急性肝功能衰竭; 食蟹猴; D-氨基半乳糖胺; 动物模型

徐玉振, 薛琨, 高毅, 潘明新, 简国登, 刘晓明, 饶军华. 非人灵长类动物急性肝功能衰竭模型的建立. 世界华人消化杂志 2010; 18(19): 1985-1989
http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1985.asp

0 引言

急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)病情复杂、影响因素多、缺乏对照而难以确切判断疗效. 临床上为研究ALF的发病机制和治疗多以啮齿类、犬类动物建立ALF模型, 目前国内外尚未见以非人灵长类动物建立的ALF模型的报道.

1 材料和方法

1.1 材料 食蟹猴(Macaca Faiscularis)15只, 均为♂, 年龄7.1岁±1.2岁, 体质量6.4 kg±1.1 kg, 由广东省昆虫研究所华南灵长类研究开发中心提供[合格证号SCXK(粤)2009-2010], 达到《国标14925-94》要求的实验用猴质量标准(本实验已通过南方医科大学伦理委员会审核).

1.2 方法

1.2.1 分组及造模: 将15只食蟹猴随机分为3组, 每组5只. 给药剂量分别为0.45 g/kg(高剂量组)、0.3 g/kg(中剂量组)及0.15 g/kg(低剂量组). D-氨基半乳糖(D-galactosamine, D-gal)盐酸盐购自江苏省南京博源医药科技有限公司, 药物纯度为98%, 溶于5%的葡萄糖溶液中, 配制药物的浓度为0.5 kg/L, 调节pH值为6.8, 配好的溶液2 h内应用. 动物术前12 h禁食, 自由饮水. 速眠新Ⅱ(0.1 mL/kg)和氯胺酮(0.1 mL/kg)麻醉, 10 min内将配制好的D-gal溶液经颈外静脉一次性输入实验猴体内. 颅顶钻一小洞, 插入Codman微传感器测量颅内压(intracranial pressure, ICP). 实验后给予常规饲料, 辅以新鲜水果, 提供充足饮水, 增加营养支持.

1.2.2指标观察: 记录动物的存活时间. 计时从D-gal完全输入体内开始, 时间精确到分钟, 存活动物观察到130 h. 给药前(0 h)、给药后12、24、36、48、60、72、96 h测量体温、血压、心率等生命体征及ICP, 肝功能检测由南方医科大学附属南方医院临床检验中心按常规方法检测. 动物死后由南方医科大学司法鉴定中心行尸检, 动物死后取肝脏、肾脏、脾脏、肺、肠组织, 并行光镜及电镜观察.

统计学处理 采用SPSS13.0统计学软件处理. 计量资料采用mean±SD表示. 组间计量资料比较采用t检验及单因素方差分析, 组间动物生存率的比较采用KaPlan-Meier法进行分析.

2 结果

2.1 一般状况 各组动物的生命体征在给药前后无明显变化, 给药后12 h开始出现进食量减少. 0.45 g/kg组动物病情发展迅速, 死亡前出现肝昏迷; 0.3 g/kg组中1只实验猴术后26 h出现剧烈恶心呕吐, 所有猴后期发生抽搐并在短时间内出现肝昏迷死亡. 0.45 g/kg组存活时间为56.1 h±8.1 h, 0.3 g/kg组存活时间为109.8 h±11.2 h. 0.15 g/kg组除1只猴在98 h不明原因死亡外其余全部存活. 经Log-rank检验, 三组生存率曲线有显著差别, 统计量为21.933(P = 0.000, 图1).

2.2 血清生化指标及颅内压的变化 注射D-gal后, 15只动物均出现肝功能异常, 各时间点血清凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、ICP平均明显高于基线值(0 h)(P<0.05或0.01), 0.45 g/kg D-gal组动物48 h时PT升至84.28 s±5.47 s, 约为基线值的9倍, ICP水平为19.40 mmHg±1.34 mmHg, 约为基线值的2倍, 所有实验动物血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血氨(blood ammonia, NH_3)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平逐渐升高, 其中给予0.45 g/kg D-gal的动物注射48 h时ALT、NH_3、TBIL水平分别为1 026.60 U/L±84.78 U/L、196.80 mmol/L±9.26 mmol/L、27.74 mmol/L±2.34 mmol/L, 约为基线值的31、6、6倍, 给予0.3 g/kg动物ALT、NH_3、TBIL水平亦进行性升高, 96 h时分别达1 032.00 U/L±92.41 U/L、296.12 mmol/L±18.17 mmol/L、115.86 mmol/L±6.84 mmol/L, 约为基线值的31、9、

■相关报道
国内外的报道ALF模型甚多, 动物模型主要有两大类: 即药物肝损伤和外科手术模型.

表 1 各组实验猴的生化指标及颅内压的变化 (mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	TBIL(mmol/L)	PT(s)	NH_3(g/dL)	ICP(mmHg)
高剂量组					
0 h	32.68 ± 2.35	0.85 ± 0.17	9.63 ± 0.32	33.60 ± 2.71	7.94 ± 0.65
12 h	200.80 ± 22.61	1.81 ± 0.24	13.20 ± 1.75	81.58 ± 5.39	10.96 ± 0.56
24 h	608.40 ± 39.75	13.60 ± 1.60	34.24 ± 3.28	102.04 ± 6.48	12.00 ± 0.37
36 h	787.40 ± 47.47	19.80 ± 1.01	55.90 ± 5.19	132.56 ± 8.47	12.98 ± 0.49
48 h	1 026.60 ± 84.78	27.74 ± 2.34	84.28 ± 5.47	196.80 ± 9.26	19.40 ± 1.34
60 h					
72 h					
96 h					
中剂量组					
0 h	32.00 ± 2.55	0.88 ± 0.15	9.30 ± 0.24	31.68 ± 2.47	7.80 ± 0.39
12 h	150.00 ± 9.19[a]	1.64 ± 0.29	13.12 ± 0.96	51.36 ± 2.59[a]	10.14 ± 0.71[a]
24 h	377.20 ± 34.33[a]	11.53 ± 1.35	27.00 ± 2.08[a]	70.82 ± 3.46[a]	10.40 ± 0.52[a]
36 h	338.60 ± 24.12[a]	14.22 ± 0.70[a]	41.16 ± 3.20[a]	98.02 ± 6.77[a]	11.94 ± 0.74[a]
48 h	493.60 ± 46.49[a]	18.24 ± 1.39[a]	63.96 ± 4.69[a]	161.60 ± 11.68[a]	14.06 ± 1.02[a]
60 h	710.60 ± 29.18	59.80 ± 2.26	109.38 ± 8.90	201.98 ± 9.86	19.58 ± 1.09[a]
72 h	907.20 ± 42.46	85.36 ± 4.04	139.96 ± 11.58	261.98 ± 9.86	
96 h	1 032.00 ± 92.41	115.86 ± 6.84		296.12 ± 18.17	
低剂量组					
0 h	31.20 ± 2.59	0.97 ± 0.20	9.52 ± 0.36	31.32 ± 1.99	7.48 ± 0.40
12 h	100.40 ± 22.64[ac]	1.46 ± 0.28	10.22 ± 0.66[ac]	32.66 ± 3.00[a]	7.88 ± 0.40[a]
24 h	152.00 ± 17.45[ac]	11.30 ± 0.79[a]	20.90 ± 1.60[ac]	36.92 ± 4.11[ac]	8.02 ± 0.18[a]
36 h	221.00 ± 23.32[ac]	12.40 ± 1.60[a]	32.88 ± 2.92[ac]	57.24 ± 3.20[ac]	8.32 ± 0.44[ac]
48 h	331.00 ± 36.33[ac]	16.92 ± 1.02[a]	51.00 ± 2.85[ac]	79.70 ± 3.19[ac]	10.22 ± 0.70[ac]
60 h	409.00 ± 27.95[c]	34.54 ± 1.73[c]	61.48 ± 6.22[c]	100.66 ± 6.69[c]	10.16 ± 0.69[c]
72 h	336.60 ± 50.92[c]	21.44 ± 1.44[c]	64.18 ± 5.40[c]	87.66 ± 4.79[c]	
96 h	206.60 ± 41.64[c]	18.84 ± 0.94[c]	65.56 ± 4.03[c]		

[a]P<0.05 *vs* 高剂量组同时点; [c]P<0.05 *vs* 中剂量组同时点.

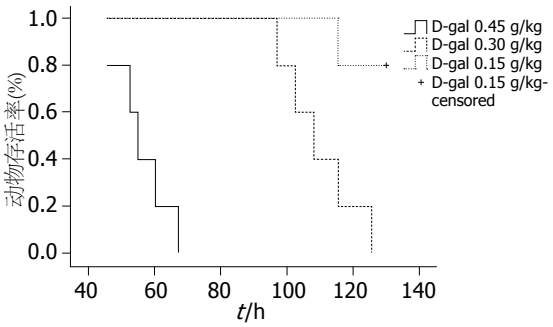

图 1 各组食蟹猴生存率曲线.

120倍, 而给予0.15 g/kg D-gal的动物ALT、NH_3、TBIL水平在60 h达到峰值, 后逐渐下降至96 h时约为基线值的6、2、20倍, 为206.60 U/L±41.64 U/L、64.56 mmol/L±4.03 mmol/L、18.84 mmol/L±0.94 mmol/L(表1).

2.3 组织病理学检查 尸检肝脏体积较正常缩小, 散在针尖至米粒大小出血点, 肝脏切面有暗红色淤血. 光镜见肝细胞胞质疏松化、空泡变性, 部分肝细胞内可见脂肪空泡. 汇管区可见少量中性粒细胞和淋巴细胞浸润(图2). 电镜见可见肝细胞核不规则, 粗面内质网扩张, 线粒体疏松变, 异染色质在核膜下聚集(图3).

3 讨论

ALF的特征是起病急, 发病2 wk内出现Ⅱ度以上肝性脑病的肝衰竭症候群[1]. 实验动物的选择要遵从选用与研究对象结构、机能、代谢及疾病特征相类似的实验动物这一原则[2]. 查阅国内外文献, 大部分以鼠、兔、猪、犬类建立ALF模型[3-7], 与啮齿类、犬类动物相比, 非人灵长类动物(non-human primate, NHP)的生理特征以及免疫系统与人类相似, 98%的基因与人类相同[8].

D-gal在肝内通过半乳糖途径代谢, 具有较强的肝特异性毒性作用, 可在短时间内引起严重肝损害, 其作用机制是: (1)通过抑制肝细胞

■创新盘点
本研究以非人灵长类动物雄性食蟹猴作为模型动物, 通过颈外静脉注射不同剂量的D-gal, 观察动物的临床、生化、及组织学变化特征, 成功建立了食蟹猴ALF模型并摸索出最佳药物剂量, 为国内外首次报道.

■同行评价
本研究选题较好，设计合理，具有很好的参考价值.

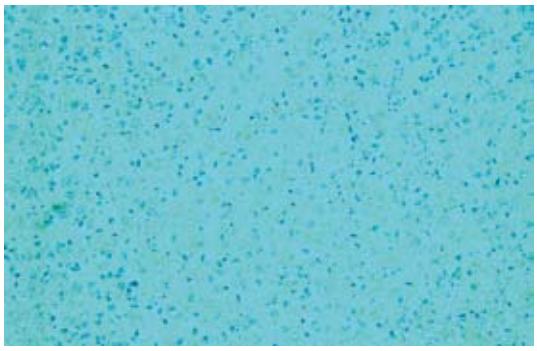

图 2 肝细胞胞质疏松化、空泡变性(×200).

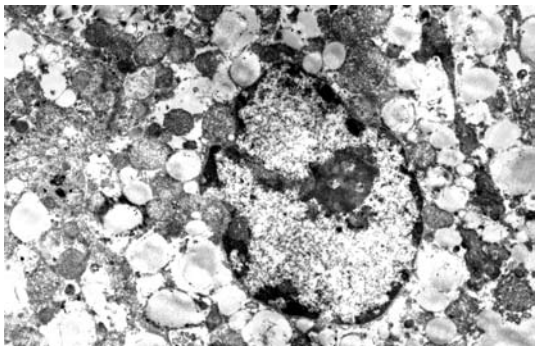

图 3 细胞核不规则，粗面内质网扩张(×3 000).

的RNA和浆膜蛋白合成造成肝细胞坏死；(2)肝细胞坏死与细胞外Ca^{2+}大量进入细胞内有关[9]；(3)近年来，人们对此动物模型所引发的门脉内毒素血症，进入肝脏使库普弗细胞(kupffer cells, KCs)过度激活，KCs释放细胞因子，介导炎症级联反应(inflammatory cascade)，在ALF模型的形成过程中所起的重要作用特别关注[10-12]. D-gal诱发肝损伤有剂量依赖性，我们的研究也证实了这一点. 所有实验动物血清天冬氨酸转氨酶水平逐渐升高，表明给予不同剂量的D-gal都可以造成急性肝损伤，且损伤程度与剂量成正相关. 低剂量组转氨酶在60 h后开始下降，表明肝功能有所恢复，这也与观察的实际情况相符.

本实验中发现动物注射D-gal后TBIL进行性升高，0.45 g/kg及0.3 g/kg的动物至死亡时并未见降低，我们研究中发现有两只0.3 g/Kg的食蟹猴在110 h检测转氨酶急剧降低，而胆红素仍处于高位，呈现所谓“胆酶分离”，动物很快死亡这也与文献报道的一致[13].

PT是反映肝脏合成功能、储备功能、病变严重程度及预后的一个非常重要的指标. 注射D-gal后各时间点血清PT明显高于基线值，表明肝脏功能严重受损.

ALF患者发生肝性脑病是判断其预后的关键. 肝性脑病以意识水平的快速恶化，ICP增高和中枢灌注压降低为特征，神经病理学改变为脑水肿. 研究表明，血氨在ALF肝性脑病的发病过程中起着重要作用，可以直接抑制兴奋性及抑制性突触后电位产生，进而改变神经电活动[14]. 我们在本研究中发现在注射D-gal后血氨水平逐渐升高，在高、中剂量两组中动物死亡前血氨达到基线值的9和6倍. 微传感器检测颅内压发现注射D-gal 48 h后高、中剂量组动物颅内压升高到基线值的两倍左右. 结合动物死亡前存在昏睡，不能唤醒，对疼痛刺激不敏感，直至各种反射消失，肌张力由增强变为降低，表明动物死亡前发生了肝昏迷.

总之，我们认为0.3 g/kg组所建模型符合理想的ALF模型要求[15]，一是从临床表现、生理生化指标及组织病理学改变证实发生了肝功能衰竭；二是与临床上患者的肝衰竭进程相似，后期发生肝性脑病的表现；三是高剂量组生存时间太短，没有治疗的时间窗，动物就很快死亡. 而低剂量组除一只猴在98 h不明原因死亡外，其他均存活，且在60 h左右各项指标逐渐恢复，这可能与肝脏的强大再生及恢复能力有关.

4 参考文献

1 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组，中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 9: 643-646

2 方厚华. 医学实验模型动物. 第1版. 北京: 军事医学科学出版社, 2002: 118

3 Rahman TM, Hodgson HJ. Animal models of acute hepatic failure. *Int J Exp Pathol* 2000; 81: 145-157

4 García-Moreno LM, Conejo NM, González-Pardo H, Aller MA, Nava MP, Arias J, Arias JL. Evaluation of two experimental models of hepatic encephalopathy in rats. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 127-132

5 Uchida Y, Kaibori M, Hijikawa T, Ishizaki M, Ozaki T, Tanaka H, Matsui K, Tokuhara K, Kwon AH, Kamiyama Y, Okumura T. Protective effect of neutrophil elastase inhibitor (FR136706) in lethal acute liver failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in rats. *J Surg Res* 2008; 145: 57-65

6 Totsugawa T, Yong C, Rivas-Carrillo JD, Soto-Gutierrez A, Navarro-Alvarez N, Noguchi H, Okitsu T, Westerman KA, Kohara M, Reth M, Tanaka N, Leboulch P, Kobayashi N. Survival of liver failure pigs by transplantation of reversibly immortalized human hepatocytes with Tamoxifen-mediated self-recombination. *J Hepatol* 2007; 47: 74-82

7 Patzer JF 2nd, Block GD, Khanna A, Yin WY, Molmenti E, Gerber D, Kramer DJ, Scott VL, Aggarwal S, Wagner RA, Fulmer ML, Amiot BP, Mazariegos GV. D-galactosamine based canine acute liver failure model. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1: 354-367

8 匡德宣，代解杰，鲁帅尧，叶尤松，孙晓梅. 不同剂量链脲菌素对恒河猴某些常规生理指标的影响. 中国实验

动物学报 2003; 11: 54
9 McMillan JM, Jollow DJ. Galactosamine hepatotoxicity: effect of galactosamine on glutathione resynthesis in rat primary hepatocyte cultures. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 115: 234-240
10 Sass G, Heinlein S, Agli A, Bang R, Schümann J, Tiegs G. Cytokine expression in three mouse models of experimental hepatitis. *Cytokine* 2002; 19: 115-120
11 Nakayama Y, Shimizu Y, Hirano K, Ebata K, Minemura M, Watanabe A, Sugiyama T. CTLA-4Ig suppresses liver injury by inhibiting acquired immune responses in a mouse model of fulminant hepatitis. *Hepatology* 2005; 42: 915-924
12 Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratani H, Fujimoto M, Fukui H. Expression of Toll-like receptor 4 in various organs in rats with D-galactosamine-induced acute hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e494-e498
13 Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367-379
14 Ferenci P. Brain dysfunction in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1994; 21: 487-490
15 Terblanche J, Hickman R. Animal models of fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 770-774

编辑 曹丽鸥 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.