

胰腺细胞中与HCV NS2蛋白相互作用蛋白中代谢相关基因的筛选

吴 扬, 张锦前, 宁 明

■背景资料

目前, 随着中国经济迅速发展, 人们生活水平的不断提高, 生活及饮食结构的迅速改变, 2型糖尿病的发病率逐年上升, 2型糖尿病已成为严重威胁人类健康的社会公共问题, 而糖尿病与慢性肝病(尤其是慢性乙、丙型肝炎)密切相关。

吴扬, 宁明, 清华大学第一附属医院 北京市 100016
张锦前, 北京地坛医院传染病研究所 北京市 100015
国家自然科学基金资助项目, No. 30600524
作者贡献分布: 此课题由张锦前设计; 研究过程由吴扬与张锦前操作完成; 数据分析由吴扬与张锦前完成; 本论文写作由吴扬、张锦前及宁明完成。
通讯作者: 宁明, 副主任医师, 100016, 北京市朝阳区酒仙桥—街坊6号, 清华大学第一附属医院. ningming1956@yahoo.cn
电话: 010-64308585
收稿日期: 2010-05-27 修回日期: 2010-07-10
接受日期: 2010-07-21 在线出版日期: 2010-08-28

Screening of proteins binding to hepatitis C virus NS2 protein from a human pancreas cDNA library

Yang Wu, Jin-Qian Zhang, Ming Ning

Yang Wu, Ming Ning, the First Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China
Jin-Qian Zhang, Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100016, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30600524
Correspondence to: Ming Ning, the First Hospital of Tsinghua University, 6 Yijiefang, Jiuxianqiao, Chaoyang District, Beijing 100016, China. ningming1956@yahoo.cn
Received: 2010-05-27 Revised: 2010-07-10
Accepted: 2010-07-21 Published online: 2010-08-28

Abstract

AIM: To screen proteins interacting with hepatitis C virus (HCV) NS2 protein from a human pancreas cDNA library.

METHODS: A human pancreas cDNA library was amplified, purified and identified. The purified library plasmid was transformed into yeast strain Y187. The bait plasmid pGBKT7-NS2 was transformed into yeast strain AH109 and screened on SD/-Trp agar plates. The transformed AH109 strain was then mated with Y187 strain that contained the library plasmid. The diploid yeast cells were selected on SD/-Trp/-Leu/-His/-Ade and SD/-Trp/-Leu/-His/-Ade agar plates containing X- α -gal. The plasmid in diploid yeast cells was extracted and electro-transformed into *E.coli* DH5 α strain for plasmid

preparation, sequencing and sequence blasting.

RESULTS: A human pancreas cDNA library was constructed successfully. The reconstructed bait plasmid (pGBKT7-HCV NS2) was successfully transformed into yeast strain AH109. Seven proteins interacting with the HCV NS2 protein were identified.

CONCLUSION: Seven proteins interacting with the HCV NS2 protein is identified from a human pancreas cDNA library, some of which may be related with glucose and lipid metabolism.

Key Words: Pancreas; Hepatitis C virus; Pancreas cDNA library; Yeast two-hybrid system

Wu Y, Zhang JQ, Ning M. Screening of proteins binding to hepatitis C virus NS2 protein from a human pancreas cDNA library. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(24): 2574-2578

摘要

目的: 研究人胰腺细胞中与丙型肝炎病毒(HCV)包膜糖蛋白NS2相互作用的结合蛋白中的代谢相关基因。

方法: 扩增人胰腺细胞cDNA文库并进行纯化鉴定, 将文库质粒转化酵母菌株Y187. 诱饵质粒pGBKT7-NS2转化酵母菌株AH109, 在色氨酸缺陷型培养基(SD/-Trp)上筛选阳性菌落. 应用酵母双杂交系统3将阳性重组AH109菌株与重组酵母菌株Y187进行配合, 在4缺培养基(SD/-Trp/-Leu/-His/-Ade)和铺有X- α -gal的4缺培养基上进行筛选, 提取蓝色酵母菌落质粒, 电转化大肠埃希菌DH5 α 后再提取质粒测序. 测序结果进行序列比对。

结果: 成功构建人胰腺cDNA文库以及pGBKT7-HCV NS2重组质粒, 筛选出7种与HCV NS2蛋白相结合的蛋白基因。

结论: 筛选出的与HCV NS2蛋白结合的部分人胰腺细胞蛋白基因与糖、脂类代谢密切相关。

■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院
分子医学中心

关键词: 胰腺细胞; 丙型肝炎病毒; 胰腺细胞cDNA文库; 酵母双杂交

吴扬, 张锦前, 宁明. 胰腺细胞中与HCV NS2蛋白相互作用蛋白中代谢相关基因的筛选. 世界华人消化杂志 2010; 18(24): 2574-2578

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2574.asp>

0 引言

目前, 随着中国的经济迅速发展, 人们生活水平的不断提高, 生活及饮食结构的迅速改变, 2型糖尿病的发病率逐年上升, 据杨文英教授最新流行病学调查, 2007-2008年中国2型糖尿病发病率高达9.7%, 而糖耐量受损达15.5%^[1]. 2型糖尿病已成为严重威胁人类健康的社会公共问题, 而糖尿病与慢性肝病又有着密切关系, Trombetta等^[2]综合报道后发现, 肝硬化患者同时患有2型糖尿病的几率为12.3%-57.0%. Knobler等^[3]报道, 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是肝病患者发生糖尿病的独立危险因素. 糖尿病患者中发现合并肝病的患者亦高于普通人群, 一项涉及13个中心的5 003例糖尿病患者, 98%的患者是脂肪肝和慢性肝炎, 目前糖尿病病因还尚未明确, 2008年美国糖尿病学会定义糖尿病是一组由于胰岛素分泌缺陷, 或胰岛素作用缺陷, 或两者兼之所引起的以高血糖为特征的代谢性疾病. 2型糖尿病与肥胖、高脂血症、高血压病、心血管系统疾病以及结肠癌、肾癌、胰腺癌和肝细胞癌等有关, 以中心性肥胖和胰岛素抵抗为重要致病因素, 主要病理生理基础是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR). Park等^[4]研究了HCV感染患者的胰岛素敏感性改变, 得出了HCV感染是发展为IR的独立危险因素. 有相关研究报道, HCV感染与糖尿病、移植后糖尿病、地中海贫血患者伴发的糖尿病或糖代谢异常均有相关性^[5]. 而且, 脂肪肝的存在与慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的疾病进展有关^[6]. 另外, Mason等^[7]指出HCV感染与糖尿病(diabetes mellitus, DM)密切相关. Parolin等^[8]研究了HCV与2型糖尿病的流行病学关系, 也发现2型糖尿病中HCV发病率高. HCV包膜糖蛋白NS2是一种多功能蛋白质, 与HCV感染的慢性化和抗病毒免疫关系密切. 因此我们应用酵母双杂交技术筛选人胰腺细胞cDNA文库中的HCV NS2结合蛋白基因, 为研究HCV慢性感染与2型糖尿病、IR之间的相关性及其作用机制, 以及影响糖、脂类代谢的分子生物学机制提供

重要信息.

1 材料和方法

1.1 材料 主要试剂及培养基: YPDA SD/-Trp、SD/-Leu、SD/-Trp/-Leu、SD/-Trp/-Leu/-His以及SD/-Trp/-Leu/-His/-Ade培养基均购自美国Clontech公司. 酵母双杂交系统3试剂盒: 其中包括人胰腺细胞cDNA文库、pGADT7-AD克隆载体、pGBKT7-BD克隆载体、pGADT7-T对照质粒、pGBKT7-53对照质粒、酵母菌株AH109及酵母菌株Y187, 购自美国Clontech公司. 引物合成由北京奥科生物技术公司完成.

1.2 方法

1.2.1 酵母胰腺细胞cDNA文库的构建: 按试剂盒说明书对文库进行扩增, 纯化文库质粒后转化大肠杆菌DH5 α 感受态细胞, 随机挑取6个单克隆提取质粒, *Eco*R I、*Xho* I 双酶切鉴定cDNA文库的多样性. 然后将该文库转化酵母菌株Y187, 制备酵母胰腺细胞cDNA文库. 提取新鲜生长的Y187酵母菌落(直径>2 mm)接种于150 mL YPDA液体培养基中, 30 °C振荡培养至 A_{600} >1.5时, 将该培养物转移至850 mL YPDA液体培养基中, 30 °C振荡培养至 A_{600} = 0.4-0.6. 以醋酸锂法将胰腺细胞cDNA文库质粒(0.25 mg)转化入酵母菌株Y187进行文库转化, 然后将转化物铺SD/-Leu板50块, 30 °C倒置温育7 d. 同时将转化产物按1:10、1:10²、1:10⁴、1:10⁶和1:10⁸分别铺于SD/-Leu培养基上检验转化效率. 同时将pGADT7-AD和pGADT7-T对照质粒转化酵母菌株Y187.

1.2.2 诱饵质粒转化酵母菌株及其鉴定: HCV NS2蛋白的酵母表达载体pGBKT7-HCV NS2由北京地坛医院传染病研究所构建, 醋酸锂法转入酵母菌株AH109. 转化后铺板于SD/-Trp固体培养基进行筛选, 对直径>2 mm的菌落随机挑取进行菌落PCR鉴定. 同时将pGBKT7-BD和pGBKT7-53对照质粒转化酵母菌株AH109.

1.2.3 pGBKT7-HCV NS2质粒转化的酵母菌株AH109与胰腺细胞cDNA文库质粒转化的酵母菌株Y187的配合: 挑取新鲜生长的经菌落PCR鉴定正确的AH109酵母菌落(直径>2 mm), 接种于SD/-Trp液体培养基中, 30 °C振荡至 A_{600} 为0.8-1.0. 重悬于50 mL 2 \times YPDA培养基中, 与4 mL含胰腺细胞cDNA文库的酵母细胞于摇床中30 °C 45 r/min(离心半径为5 mm)振荡培养配合24 h. 观察到三叶草状的二倍体细胞后, 将其重

■研发前沿

HCV包膜糖蛋白NS2是一种多功能蛋白质, 与HCV感染的慢性化和抗病毒免疫关系密切. 因此HCV NS2结合蛋白基因, 成为研究HCV慢性感染与2型糖尿病、胰岛素抵抗(IR)之间相关性及其作用机制的热点, 这将为研究影响糖、脂类代谢的分子生物学机制提供更广阔的思路.

■相关报道

Mason等指出HCV感染与糖尿病(DM)密切相关. Parolin等研究了HCV与2型糖尿病的流行病学关系, 也发现2型糖尿病中HCV发病率高.

■创新盘点

本研究在胰腺细胞cDNA文库中筛选出HCV NS2的结合蛋白,从中筛选出代谢相关基因并进一步验证其相互作用,为研究CHC患者出现糖、脂代谢异常及伴发代谢性疾病的机制提供了新的研究思路 and 方向.相关工作在国内外研究领域均未见报道.

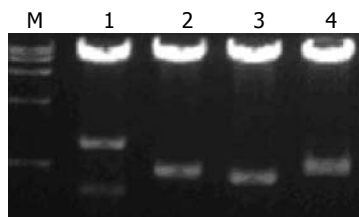


图1 部分文库质粒鉴定. M: DNA Marker; Lane 1-4为部分文库质粒*Bgl* II酶切鉴定结果.

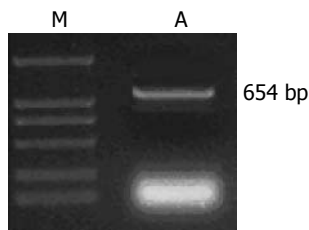


图2 PCR鉴定 pGBKT7-HCV NS2质粒转化AH109酵母菌株后的菌落. M: DNA Marker; A: pGBKT7-HCV NS2质粒转化AH109酵母菌株后的单克隆菌株.

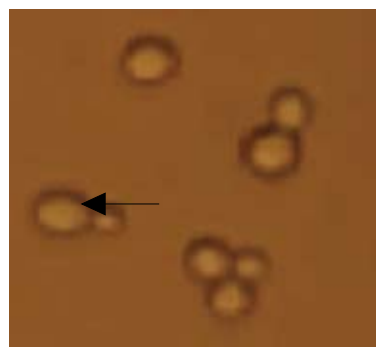


图3 显微镜示三叶草状二倍体酵母细胞($\times 40$).

表1 阳性克隆测序后比对结果

序号	已知同源序列编码蛋白的基因	相同克隆数	同源性(%)
1	人弹性蛋白酶3A	5	100
2	人胰凝乳蛋白酶原B1	3	100
3	人淀粉酶 $\alpha 2B$	2	99
4	人胰脂肪酶	2	99
5	人弹性蛋白酶2A	1	100
6	人辅脂肪酶	1	98
7	人胆盐刺激酯酶	1	98

悬于10 mL 0.25 \times YPDA培养基中,然后铺SD/-Trp/-Leu/-His平板和SD/-Trp/-Leu/-His/-Ade平板各25块,置30 $^{\circ}$ C温箱培养.同时将配合产物按1:10、1:10²和1:10³分别铺于SD/-Trp/-Leu、SD/-Trp、SD/-Leu培养基上检验配合效率.生长16 d后把直径>2 mm的菌落画线于铺有X- α -gal的SD/-Trp/-Leu/-His/-Ade培养基上,在此培养基上生长的蓝色菌落为阳性菌落.同时设立阳性对照和阴性对照,阳性对照为pGADT7-T质粒转化的酵母菌株Y187与pGBKT7-53质粒转化的酵母菌株AH109配合;阴性对照为pGBKT7-BD质粒转化的酵母菌株AH109与胰腺细胞文库质粒转化的酵母菌株Y187配合、pGBKT7-HCV NS2质粒转化的酵母菌株AH109、胰腺细胞cDNA文库质粒转化的酵母菌株Y187.

1.2.4 阳性质粒的分析:于SD/-Trp/-Leu/-His/-Ade固体培养基上挑取阳性菌落,于摇床中30 $^{\circ}$ C, 250 r/min(离心半径为5 mm)振摇5 d后用酸化玻璃珠法提取酵母质粒.电穿孔法将提取的质粒转化DH5 α ,并于含氨苄西林的LB平板上培养,所获得菌落质粒用*Bgl* II酶切鉴定后测序,测序结果与GenBank中的序列进行比对分析.

2 结果

2.1 酵母胰腺细胞cDNA文库的构建及其鉴定 待转化的胰腺cDNA文库滴度在5 $\times 10^7$ CFU/mL左右时,纯化后的质粒DNA浓度约为0.32 g/L.随机挑取文库菌落,提取质粒,用*Bgl* II酶切鉴定胰腺细胞cDNA文库的多样性,结果显示插入片段大小不一,说明文库具有良好的多样性(图1).胰腺细胞cDNA文库转化酵母菌株Y187后,检验转化效率,确定其滴度>1 $\times 10^6$ CFU/mL,胰腺细胞

cDNA文库转化成功.

2.2 pGBKT7-HCV NS2质粒转化AH109酵母菌株 用醋酸锂法转化酵母细胞后在缺陷型SD-Trp培养基上筛选生长培养4 d后,挑取菌落,PCR扩增HCV NS2基因,结果显示转化成功(图2).

2.3 胰腺细胞cDNA文库转化的酵母菌株Y187与pGBKT7-HCV NS2质粒转化的AH109酵母菌株配合 酵母双杂交系统3筛选与HCV NS2结合的胰腺蛋白,配合时观察到了三叶草状二倍体酵母细胞(图3).

2.4 阳性质粒的分析 筛选出的胰腺细胞cDNA文库质粒测序与同源性分析,初步结果共筛选出15个阳性克隆,其测序结果与基因库进行同源序列比对,发现HCV NS2蛋白与7种人类基因表达蛋白可能存在相互作用(表1).阴性对照无酵母菌落生长,阳性对照可见酵母菌落生长.

3 讨论

目前我国丙型肝炎抗体阳性率为3.2%,而糖尿病患者群的丙型肝炎患病率4.2%,有报道,丙型肝炎患者比乙型肝炎患者更易患糖尿病(21% vs 10%),提示不是肝病本身而是HCV与糖尿病的发病密切相关.近期有研究提示,HCV的核心蛋白影响胰岛素底物相关的信号转导过程;脂肪

肝患病率在HCV3型丙型肝炎中不成比例地显著升高,可能与IR相关;国内外研究证实CHC发病机制之一是肝脏脂肪变性, HCV与MS密切相关, 肝脏脂肪变性及IR可能是HCV致代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的中心环节^[9,10]。2型糖尿病和脂肪肝是MS的部分表现, 且大都存在IR, IR使胰岛 β 细胞代偿性增加, 胰岛素分泌并促使胰岛 β 细胞功能逐步衰退, 导致糖耐量异常和2型糖尿病, 而糖、脂代谢异常也会加重IR, 三者之间关系密切、互为因果、也可能相互促进, 其中IR可能是中心环节, 提示CHC也是一种代谢性疾病^[11]。因此IR被广泛认为是MS发病的核心, 与糖代谢、脂代谢、高血压、肥胖等密切相关。由此, 我们认为HCV慢性感染可能与MS密切相关。

目前, HCV感染引起的肝脏脂肪变的分子生物学机制尚无定论, 但是推测HCV的结构蛋白和非结构蛋白干扰肝脏细胞脂类代谢, 甚至HCV RNA与肝细胞脂类代谢物质的结合, 都可能是肝脏脂肪变形成的主要原因^[12,13]。王琳等^[14]运用酵母双杂交技术证实HCV核心蛋白可与肝细胞中的载脂蛋白Apo-A1结合, 他们的结合可能会影响Apo-A1的结构以及其脂质转运的功能, 进而影响脂类的代谢过程。通过对重组的E1/E2包膜蛋白与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)结合的分子特性进行研究, 认为HCV进入血液后与脂滴结合形成复合物, 通过LDL受体进入肝脏, 进行复制, 其产物与肝细胞中合成的载脂蛋白相互作用影响脂肪代谢, 形成脂肪肝等表现^[15,16]。

酵母双杂交系统是近年来新发展的分析蛋白-蛋白、蛋白-DNA、蛋白-RNA相互作用的一种有效的分析方法, 为研究蛋白在体内生理情况下的相互作用提供了一种新的遗传学方法。酵母双杂交系统3中有3个表达基因进行筛选及作为严格的对照, 且在增加报告基因的基础上, 利用 α 型和 α 型酵母配合形成的二倍体细胞内, 诱饵质粒与文库质粒所表达的蛋白质可相互作用的原理, 解决了共转染两种质粒所带来的低效率问题, 并将真阳性率提高至95%以上, 而假阳性率在5%以下, 增大了结果的可靠性。我们选择以HCV NS2作为酵母双杂交的诱饵蛋白, 从人胰腺细胞cDNA文库中筛选与其相互作用的蛋白基因, 寻找其中与糖、脂代谢相关的蛋白

基因, 为相关的机制研究奠定基础。

我们将胰腺细胞cDNA文库质粒扩增后成功转化酵母菌株Y187, 成功构建酵母胰腺细胞cDNA文库, 以备进一步更广泛的酵母双杂交筛选工作使用。成功构建pGBKT7-HCV NS2诱饵质粒, 在酵母菌株AH109中表达HCV NS2蛋白, 并进一步与前述构建好的酵母胰腺细胞cDNA文库进行配合, 筛选出可能与HCV NS2蛋白存在相互作用的已知胰腺细胞蛋白基因7种。这些蛋白以参与3大物质消化、吸收的酶类为主, 其中参与糖、脂代谢的酶主要有胰蛋白酶(原)、胆盐刺激酯酶、弹性蛋白酶和辅脂肪酶。另外实验发现, 胰凝乳蛋白酶原B1前体是胰凝乳蛋白酶的前体, 在小肠中受到胰蛋白酶的分解, 可转变成具有活性的胰凝乳蛋白酶, 主要分解多肽链中的芳香族氨基酸; 羧肽酶B主要分解碱性氨基酸, 其活性与锌有关。同时还发现, 人类v-Ki-ras2鼠Kirsten肉瘤病毒致癌基因同源物(KRAS)蛋白也可以与HCV NS2蛋白相互作用, KRAS在人类正常组织的增殖、分化和凋亡中有着非常重要的作用。有研究表明, HCV可在胰腺细胞中复制, HCV NS2在胰腺细胞中与前述这些蛋白结合后可能会影响他们的结构和功能, 从而影响糖、脂代谢过程。

根据此项研究, 我们认为, 2型糖尿病可能与HCV感染有关, 我们应用经典的验证蛋白质-蛋白质相互作用的酵母双杂交方法, 在胰腺细胞cDNA文库中筛选出HCV NS2结合蛋白, 为研究CHC患者出现糖、脂代谢异常及伴发代谢性疾病的机制提供了研究依据和方向。为临床工作中相关疾病的诊治提供新思路。根据本研究结果, 我们推测HCV NS2可能与胰腺细胞中的蛋白结合后进一步导致IR和糖、脂代谢异常, 最终发展为2型糖尿病、脂肪肝和MS等代谢性疾病。

4 参考文献

- 1 Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Lin L, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Shan G, He J. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1090-1101
- 2 Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 2: 24-27
- 3 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1: S55-S60
- 4 Park SK, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Change of insulin sensitivity

■应用要点

本研究应用酵母双杂交技术筛选人胰腺细胞cDNA文库中的HCV NS2结合蛋白基因, 为研究HCV慢性感染与2型糖尿病、IR、肝脏脂肪变性之间的相关性及其作用机制奠定了实验研究基础, 提供了崭新的研究思路 and 方向, 为临床工作中相关疾病的诊断及治疗提供新方法。

■同行评价

本文选题新颖, 数据可靠, 有系统的分析和科学的结论, 有一定的科学性和可读性。

- in hepatitis C patients with normal insulin sensitivity; a 5-year prospective follow-up study variation of insulin sensitivity in HCV patients. *Intern Med J* 2010; 40: 503-511
- 5 Saliba F, Lakehal M, Pageaux GP, Roche B, Vanlemmens C, Duvoux C, Dumortier J, Salamé E, Calmus Y, Maugendre D. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. *Liver Transpl* 2007; 13: 136-144
- 6 Soresi M, Tripi S, Franco V, Giannitrapani L, Alessandri A, Rappa F, Vuturo O, Montalto G. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 1119-1125
- 7 Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328-333
- 8 Parolin MB, Réa R, Vargas RM, de Almeida AC, Baldanzi GR, Lopes RW. [Prevalence of hepatitis C infection in patients with type 2 diabetes mellitus] *Arq Gastroenterol* 2006; 43: 77-80
- 9 Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005; 33: 145-150
- 10 Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4356-4364
- 11 张锦前, 范小玲. 慢性丙型肝炎与代谢综合征. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3482-3486
- 12 Cortez-Pinto H. Concluding remarks: metabolic syndrome, liver and HCV. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 2: 83-85
- 13 Jan CF, Chen CJ, Chiu YH, Chen LS, Wu HM, Huang CC, Yen MF, Chen TH. A population-based study investigating the association between metabolic syndrome and hepatitis B/C infection (Keelung Community-based Integrated Screening study No. 10). *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 794-799
- 14 王琳, 李克, 成军, 陆荫英, 张健. 丙型肝炎病毒核心蛋白与载脂蛋白A1结合的研究. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1018-1021
- 15 Sanyal AJ. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C--risk factors and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 2: 48-51
- 16 Yoon EJ, Hu KQ. Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis. *Int J Med Sci* 2006; 3: 53-56

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

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》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)