

强力霉素与碘油栓塞对兔VX2肝种植瘤VEGF、MMP-2表达的影响

郑石磊, 张祥林, 董福仁, 雷振, 王刚, 李国策, 徐娜

■背景资料

经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)是治疗不能手术切除原发性肝癌及转移性肝癌的主要手段之一,但由于术后肿瘤血管新生等原因,残存肿瘤细胞得以继续生长或转移,其远期疗效尚不理想。因此,TACE联合抗肿瘤新生血管生成将成为治疗肝癌的重要手段。

郑石磊, 辽宁医学院 辽宁省锦州市 121000

张祥林, 董福仁, 雷振, 王刚, 李国策, 徐娜, 辽宁医学院附属第一医院放射科 辽宁省锦州市 121000

作者贡献分布: 郑石磊与张祥林对此文所作贡献均等; 此课题由郑石磊、雷振及王刚设计; 研究过程由郑石磊、张祥林、董福仁、王刚、李国策及徐娜完成; 数据分析由郑石磊完成; 论文写作由郑石磊完成。

通讯作者: 张祥林, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 121000, 辽宁省锦州市, 辽宁医学院附属第一医院放射科。

zhangxianglinjr1030@126.com

收稿日期: 2010-08-05 修回日期: 2010-09-15

接受日期: 2010-09-23 在线出版日期: 2010-11-08

Transcatheter arterial embolization with doxycycline and lipiodol down-regulates VEGF and MMP-2 expression in implanted hepatic VX2 tumors in rabbits

Shi-Lei Zheng, Xiang-Lin Zhang, Fu-Ren Dong, Zhen Lei, Gang Wang, Guo-Ce Li, Na Xu

Shi-Lei Zheng, Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Xiang-Lin Zhang, Fu-Ren Dong, Zhen Lei, Gang Wang, Guo-Ce Li, Na Xu, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Professor Xiang-Lin Zhang, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China. zhangxianglinjr1030@126.com

Received: 2010-08-05 Revised: 2010-09-15

Accepted: 2010-09-23 Published online: 2010-11-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of transcatheter arterial embolization with doxycycline and lipiodol on tumor growth and the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases-2 (MMP-2) in hepatic tumors.

METHODS: VX2 carcinoma was implanted in the left lobe of the liver of rabbits. Two weeks later, 32 tumor-bearing rabbits were randomly and equally divided into four groups: normal saline group, lipiodol group, adriamycin plus

lipiodol group, and doxycycline plus lipiodol group. Tumor size was measured by CT to calculate tumor growth rate. Tumor necrosis rate was assessed pathologically. The expression levels of VEGF and MMP-2 in tumors were examined by immunohistochemistry. The staining intensity of VEGF and MMP-2 was evaluated with a computer-assisted image analyzer.

RESULTS: One week after treatment, the growth of tumors was significantly suppressed in the lipiodol group, adriamycin plus lipiodol group, and doxycycline plus lipiodol group compared with the normal saline group ($136.4\% \pm 42.8\%$, $125.8\% \pm 30.8\%$, $116.7\% \pm 25.2\%$ vs $325.3\% \pm 75.0\%$, all $P < 0.05$). Tumor necrosis rate was significantly higher in the doxycycline plus lipiodol group than in the lipiodol group and adriamycin plus lipiodol group ($84.5\% \pm 5.2\%$ vs $67.3\% \pm 8.5\%$, $71.4\% \pm 7.6\%$, both $P < 0.05$). The expression of VEGF was significantly up-regulated in the lipiodol group and adriamycin plus lipiodol group compared with the normal saline group (0.164 ± 0.021 , 0.162 ± 0.021 vs 0.141 ± 0.018 , both $P < 0.05$). MMP-2 was slightly up-regulated in the lipiodol group and adriamycin plus lipiodol group compared with the normal saline group (both $P > 0.05$). The expression levels of VEGF and MMP-2 were significantly lower in the doxycycline plus lipiodol group than in the normal saline group (0.121 ± 0.019 vs 0.141 ± 0.018 ; 0.135 ± 0.027 vs 0.158 ± 0.016 , both $P < 0.05$). There is a positive correlation between the expression of MMP-2 and VEGF.

CONCLUSION: Transcatheter arterial embolization with doxycycline and lipiodol can suppress tumor growth, increase tumor necrosis, and decrease VEGF and MMP-2 expression in implanted hepatic VX2 tumors in rabbits.

Key Words: Doxycycline; Implanted hepatic VX2 tumor; Transcatheter arterial chemoembolization; Animal experiment

Zheng SL, Zhang XL, Dong FR, Lei Z, Wang G, Li GC, Xu

■同行评议者

戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

N. Transcatheter arterial embolization with doxycycline and lipiodol down-regulates VEGF and MMP-2 expression in implanted hepatic VX2 tumors in rabbits. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2010; 18(31): 3338-3342

摘要

目的: 观察经肝动脉强力霉素与碘油栓塞对兔VX2肝种植瘤生长、血管内皮生长因子(VEGF)及基质金属蛋白酶-2(MMP-2)表达的影响。

方法: 32只日本大耳白兔肝VX2瘤种植后2 wk, 随机分为4组: 生理盐水组(A组)、碘化油栓塞组(B组)、阿霉素+碘化油组(C组)及强力霉素+碘化油组(D组)。治疗1 wk后, 采用CT检测肿瘤大小, 计算肿瘤的生长率, 病理观察肿瘤坏死率, 免疫组织化学方法测定瘤区的VEGF及MMP-2表达强度, 免疫组织化学分析采用计算机图像分析系统。

结果: 治疗1 wk后, 各栓塞治疗组肿瘤生长受到明显抑制($136.4\% \pm 42.8\%$, $125.8\% \pm 30.8\%$, $116.7\% \pm 25.2\%$ vs $325.3\% \pm 75.0\%$, 均 $P < 0.05$), 组间差异无统计学意义($P > 0.05$); D组肿瘤坏死率大于B、C组($84.5\% \pm 5.2\%$ vs $67.3\% \pm 8.5\%$, $71.4\% \pm 7.6\%$, 均 $P < 0.05$)。B、C组残余肿瘤区的VEGF表达升高, 高于A组(0.164 ± 0.021 , 0.162 ± 0.021 vs 0.141 ± 0.018 , 均 $P < 0.05$); B、C组残留区MMP-2表达强度与A组相比统计学无显著性意义。D组肿瘤残留区的VEGF及MMP-2表达与A组相比均减弱(0.121 ± 0.019 vs 0.141 ± 0.018 ; 0.135 ± 0.027 vs 0.158 ± 0.016 , 均 $P < 0.05$), 且VEGF与MMP-2表达强度之间存在正相关($P < 0.05$)。

结论: 强力霉素与碘油栓塞可抑制肿瘤生长, 增加肿瘤的坏死率, 降低栓塞后残留的VEGF及MMP-2表达。

关键词: 强力霉素; VX2肝种植瘤; 经肝动脉化疗栓塞; 动物实验

郑石磊, 张祥林, 董福仁, 雷振, 王刚, 李国策, 徐娜. 强力霉素与碘油栓塞对兔VX2肝种植瘤VEGF、MMP-2表达的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18(31): 3338-3342
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3338.asp>

0 引言

强力霉素(又称多西环素, doxycycline, DOXY)是一种经过特殊化学修饰的四环素, 细胞培养及一些体内实验证实, 其对某些实体肿瘤也有一定的抑制效应, DOXY能选择性地诱导肿瘤细

胞凋亡, 同时具有降低肿瘤细胞血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinases 2, MMP-2)表达的作用。经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是目前非手术治疗肝癌的首选方法, 但TACE的远期疗效并不令人满意, 术后肿瘤新生血管形成是影响TACE疗效的重要因素, 肝癌的生长、转移及癌栓形成与MMP-2及VEGF有密切关系, 该实验旨在观察栓塞后肿瘤坏死程度, 残存肿瘤区MMP-2、VEGF的表达及DOXY对其作用的影响, 为DOXY进一步的临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 超液态碘化油(含碘38%, 法国Guerbet公司); 盐酸阿霉素(ADM, 浙江海正药业); DOXY(上海源叶生物科技有限公司); 碘普罗胺(iopromide, 300 g/L, 德国拜耳公司); 兔VX2瘤株由辽宁医学院附属第一医院放射线科雷振教授惠赠。VEGF、MMP-2抗体, 即用型SABC免疫组织化学染色试剂盒, 均购自北京博奥森生物技术有限公司。仪器: GE Lightspeed 16 CT机, Siemens AX10-M Artis dTA DSA。

1.2 方法

1.2.1 兔VX2肝种植瘤模型的建立: 由辽宁医学院实验动物中心提供健康的日本大耳白兔33只, 体重2.5-3.5 kg, 雌雄不限, 取1只做传代兔。将VX2冻存块缓慢解冻至室温, 剪碎加适量生理盐水制成悬液, 注射于传代兔后腿内侧肌肉, 2 wk后可触及实性包块, 剥离瘤块取生长活跃的瘤组织剪成每块约1-2 mm³置于生理盐水中备用, 各实验兔麻醉后, 开腹直视下暴露肝左叶, 以5F导管鞘刺破肝包膜约5 mm, 用其内芯推入瘤块3-5个, 以明胶海绵封堵穿刺通道, 观察穿刺道无出血后回纳肝脏, 缝合上腹切口。

1.2.2 分组及处理: 随机将实验动物分为A、B、C、D 4组, 每组8只, 于植入肿瘤后2 wk, 荷瘤兔麻醉后仰卧位固定, 兔右侧股动脉根部搏动处皮肤常规脱毛消毒, 切开皮肤钝性分离暴露股动脉, 采用3F SP导管经股动脉插至腹腔动脉, 手推60%碘普罗胺5 mL行腹腔动脉造影, 明确肝动脉走行, 并超选择至肝左动脉, A组: 生理盐水组, 经导管缓慢注入10 mL生理盐水; B组: 碘化油栓塞组, 0.3 mL/kg超液态碘化油经导管缓慢注入, 术中严密观察碘油沉积情况, 生理盐水冲刷导管后撤出导管; C组: 阿霉素+碘化油栓塞

■ 研发前沿

随着人们对强力霉素药理作用认识的深入, 发现其还具有抑制肿瘤细胞生长及转移的作用, 可能作为TACE的辅助治疗, 但具体作用机制尚不十分清楚。

■创新盘点

强力霉素抑制肿瘤细胞生长、侵袭的研究多为体外研究,本实验在体研究了强力霉素联合碘油栓塞对兔VX2肝种植瘤VEGF、MMP-2表达的影响,强力霉素经肝动脉给药方式治疗肝癌未见相关报道。

表 1 家兔经肝动脉治疗后1 wk各组体质量、肿瘤生长率及坏死率 (mean ± SD)

分组	体质量(kg)		肿瘤体积(cm ³)		生长率(%)	坏死率(%)
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
A组	2.85 ± 0.22	2.72 ± 0.21	1.25 ± 0.32	3.65 ± 0.55 ^c	325.3 ± 75.0 ^c	50.2 ± 9.8 ^c
B组	2.84 ± 0.20	2.61 ± 0.21	1.27 ± 0.30	1.70 ± 0.37	136.4 ± 42.8	67.3 ± 8.5
C组	2.83 ± 0.19	2.57 ± 0.20	1.32 ± 0.37	1.74 ± 0.35 ^a	125.8 ± 30.8 ^a	71.4 ± 7.6 ^a
D组	2.86 ± 0.20	2.60 ± 0.19	1.28 ± 0.43	1.63 ± 0.33 ^a	116.7 ± 25.2 ^a	84.5 ± 5.2 ^{ac}

^a*P*<0.05 vs A组; ^c*P*<0.05 vs B组。

组: 0.3 mL/kg超液态碘化油与2 mg/kg ADM采用“泵法”反复混合后制成乳剂,经导管缓慢注入; D组: DOXY+碘化油组: 0.3 mL/kg超液态碘化油与3 mg/kg DOXY, 剂量选择参照甘萍等^[1]的实验研究计算,其混合及注药方法同C组。

1.2.3 观测指标及方法: (1)治疗前及治疗后1 wk, 测量家兔体质量; (2)CT观察肿瘤大小, 测量肿瘤的长、短径, 肿瘤的体积(*V*) = 1/2 × *a* × *b*² (*a*为最大径, *b*为最小径), 肿瘤生长率(growth rate, GR) = (*V*_{治疗后}/*V*_{治疗前} - 1) × 100%; (3)CT检查结束后取肿瘤组织标本, 常规HE染色, 测定肿瘤坏死率, 肿瘤坏死率 = 坏死区面积(cm²)/肿瘤面积(cm²) × 100%; (4)VEGF、MMP-2免疫组织化学检测, VEGF阳性表达表现为肿瘤细胞胞质内的棕黄色颗粒状染色区, 其判定标准参照吴文娟等^[2]报道的方法, VEGF表达强度采用光密度值表示, 根据多个光密度值计算得出平均光密度值, 并计算标准差。切片厚度、染色及图像采集条件一致。免疫组织化学分析采用CIAS-1000型细胞图像分析系统。MMP-2阳性表达为肿瘤细胞胞质及间质组织内的棕黄色颗粒状染色区, 分析方法同VEGF。免疫组织化学染色采用SP法, 具体步骤参考说明书进行, 以PBS缓冲液替代一抗作为空白对照。

统计学处理 计量资料表达均采用mean ± SD, 组间比较采用单因素方差分析。两个变量间是否存在相关, 采用双变量相关分析。统计学分析使用SPSS16.0统计软件, *P*<0.05差异有显著性意义。

2 结果

2.1 体质量、肿瘤生长率及坏死率 治疗后, 各组动物体质量均有轻度下降, 组间差异无显著性意义。CT观察肿瘤大小及各碘油栓塞组的碘油沉积情况, 经栓塞治疗后肿瘤大小均有不同程度抑制, B、C、D 3组间差异无显著性意义, A组肿瘤呈几何级数增长。D组肿瘤坏死率高于其他

表 2 家兔肿瘤经肝动脉治疗后1 wk各组VEGF及MMP-2的表达强度

分组	VEGF	MMP-2	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
A组	0.141 ± 0.018 ^c	0.158 ± 0.016	0.896	0.003
B组	0.164 ± 0.021	0.161 ± 0.017	0.821	0.013
C组	0.162 ± 0.021 ^a	0.161 ± 0.019	0.857	0.006
D组	0.121 ± 0.019 ^{ac}	0.135 ± 0.027 ^{ac}	0.804	0.016

^a*P*<0.05 vs A组; ^c*P*<0.05 vs B组。

3组, 差异有显著性意义(表1)。

2.2 肿瘤区VEGF及MMP-2表达 VEGF呈弥漫性或集中表达于几个瘤巢中, 在靠近肿瘤边缘区域及坏死组织周围的癌巢中表达较强, B、C组的VEGF表达强度最高; MMP-2表达主要定位于癌细胞胞质和部分间质组织内, 靠近窦汇区的癌细胞表达明显。A、B、C组残余肿瘤MMP-2表达统计学无显著性意义, D组VEGF及MMP-2表达均减弱(图1), 统计学有显著性差异。VEGF与MMP-2表达强度之间存在正相关(表2)。

3 讨论

随着人们对DOXY药理作用认识的深入, 发现其尚具有多种非抗生素特性, 如免疫抑制、抗肿瘤、清除氧自由基等。近年来研究表明, DOXY能通过上调Fas/FasL途径^[3]及P53依赖途径^[4], 抑制VEGF^[5]、MMP-2、9及血管生成拟态结构^[6], 还可通过线粒体依赖途径诱导细胞凋亡, 从而杀伤多种肿瘤, 并能起到抑制肿瘤细胞复发、生长及转移的作用, 如前列腺癌、肝癌、血液系统肿瘤、淋巴瘤、乳腺癌及其骨转移瘤等, 且抗肿瘤效应具有时间及浓度依赖性。

TACE是非手术治疗中晚期肝癌及转移性肝癌的主要手段之一^[7], 通过选择性阻断肝癌的动脉血供而发挥栓塞化疗抗癌作用, 据统计近期有效率达30%-70%, 但有前瞻性对照研究

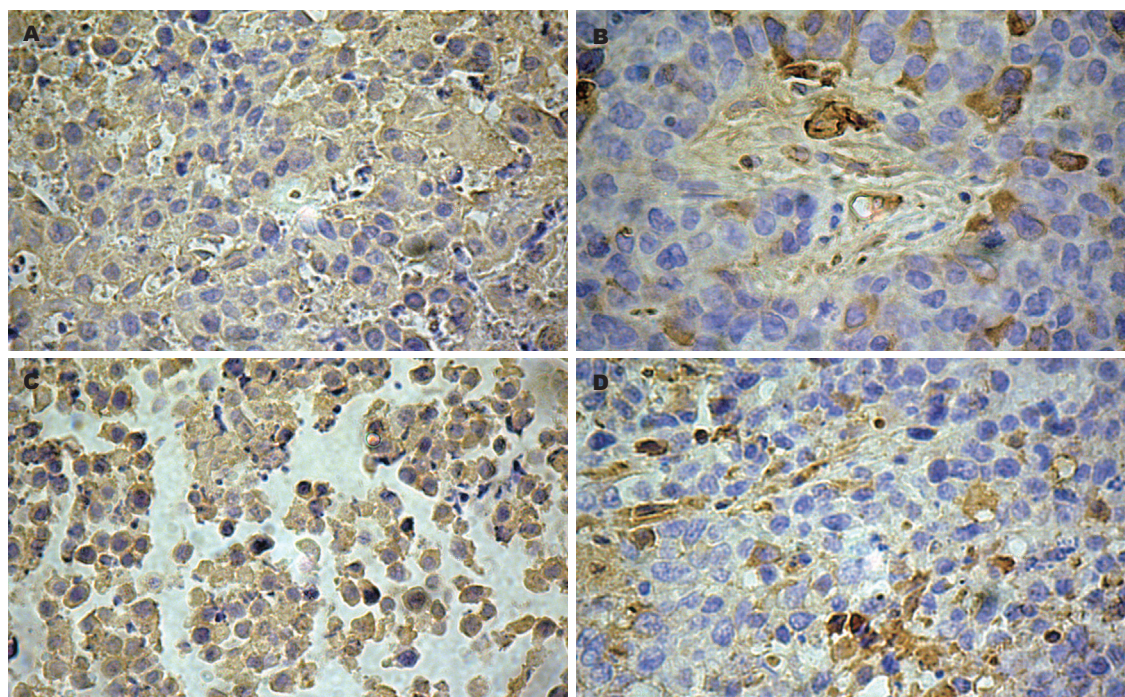


图1 免疫组织化学示治疗后残存肿瘤区VEGF及MMP-2的表达($\times 400$)。A: C组VEGF阳性细胞; B: D组VEGF阳性细胞; C: A组MMP-2阳性细胞; D: D组MMP-2阳性细胞。

■应用要点

本研究通过观察强力霉素联合碘油栓塞对兔VX2肝种植瘤残存肿瘤VEGF及MMP-2表达的影响,发现强力霉素能够在一定程度上减少残存肿瘤组织内VEGF和MMP-2表达,为临床强力霉素联合TACE治疗肝癌提供实验依据。

发现, TACE治疗使肝癌患者的肝外转移率明显升高, 且转移时间提前^[8], 肿瘤新生血管形成是重要原因之一。VEGF是目前所知作用最强的一种促血管生长的因子, 经自分泌机制直接作用于肿瘤细胞, 上调肿瘤细胞MMP的表达来增加肿瘤细胞的侵袭性^[9], 其在诱导肿瘤血管生成、促进肿瘤生长、侵袭及转移中起着重要作用。MMP-2降解基底膜和细胞外基质, 为新血管的形成创造通路, 利于肿瘤细胞通过结缔组织和血管壁以形成转移灶或癌栓, 加速肿瘤的生长及转移。VEGF与MMP-2在促进肿瘤血管新生、肿瘤细胞侵袭及转移方面有相互作用, 本实验对各组VEGF与MMP-2进行相关性分析, 发现二者之间均存在正相关关系($P<0.05$), 与郭荣平等^[10]的研究结果相同, 原因可能是由于MMP-2对基质的降解导致微血管密度、分布发生改变, 而VEGF刺激内皮细胞产生MMP-2, 引发了基质降解、新生血管形成的连锁反应, 继而加强了VEGF诱导肿瘤血管新生的能力。VEGF及MMP-2在肝癌组织中的表达与肝外转移、临床分期、门脉癌栓及肿瘤直径相关^[11], 所以, VEGF与MMP-2都是影响肝癌术后复发、转移及癌栓形成的重要因素。

本实验栓塞治疗后短期内各组实验兔食欲下降, 体质量有轻微下降趋势, 可能与栓塞治疗损伤部分肝功能有关, 后几日逐渐恢复。镜下观

各栓塞组肿瘤病灶内大部分呈凝固性坏死, 多数仍可见残余癌巢组织, 新生血管形成是肿瘤无法完全坏死的重要因素之一, D组肿瘤坏死率高于其他栓塞治疗组, DOXY通过上调FasL、下调MMP-2蛋白表达启动Fas/FasL膜受体途径诱导肿瘤细胞凋亡^[12], 可能进一步促进肿瘤坏死。栓塞治疗后残存区VEGF表达增强, 与A组具有明显差异($P<0.05$), 由于TACE减少了肝癌灶的血供, 大部分癌细胞处于乏氧状态, 缺氧等局部微环境的改变是VEGF表达升高的重要因素之一。B、C组残存区MMP-2表达与A组无明显差异($P>0.05$), 说明碘化油及阿霉素对于MMP-2无明显抑制作用。DOXY联合碘化油栓塞后残余肿瘤VEGF、MMP-2表达均降低, 与其他3组均具有明显差异($P<0.05$), 主要是由于DOXY具有较强的 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 结合能力, 能与MMP-2酶活性中心的金属离子结合形成螯合物, 消除其催化活性位点, 从而在一定程度上抑制了MMP-2表达^[13-15], 同时也导致VEGF表达的下调, 在肿瘤血管新生过程中二者之间存在某种协同关系, DOXY具体通过何种信号传递途径来抑制VEGF的表达尚需更深入的研究。

DOXY联合碘油栓塞治疗, 抑制肿瘤区VEGF、MMP-2表达, 在肿瘤病灶内较长时间存积, 提高了灭活病变的效能, 其治疗后对肝肿瘤转移的影响, 我们将进一步行实验观察。

■同行评价

本文创新性较好,设计合理,有一定的科学价值。

4 参考文献

- 1 甘萍, 李艾珊, 聂桂丽, 范英昌. 多西环素对乳腺癌移植瘤小鼠MMP-2及TIMP-2 mRNA表达的影响. 中国老年学杂志 2010; 30: 182-184
- 2 吴文娟, 邹英华, 刘禧, 李海涛, 刘向东, 杨春, 崔慧先. As₂O₃碘油栓塞对兔VX2肝移植瘤生长及血管新生的作用. 实用放射学杂志 2005; 21: 449-453
- 3 Liu J, Kuszynski CA, Baxter BT. Doxycycline induces Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in Jurkat T lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260: 562-567
- 4 Wang P, Dorante G, Powell SR, Hilton E. The relationship of HLA antigens to doxycycline induced apoptosis in immortalized B cells. *Front Biosci* 2004; 9: 154-158
- 5 Kothari M, Simon SR. Chemically modified tetracyclines inhibit VEGF secretion by breast cancer cell lines. *Cytokine* 2006; 35: 115-125
- 6 Sun B, Zhang S, Zhang D, Yin X, Wang S, Gu Y, Wang Y. Doxycycline influences microcirculation patterns in B16 melanoma. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232: 1300-1307
- 7 王凤山, 刘永峰. 转移性肝癌的治疗. 世界华人消化杂志 2008; 16: 115-119
- 8 Liou TC, Shih SC, Kao CR, Chou SY, Lin SC, Wang HY. Pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma associated with transarterial chemoembolization. *J Hepatol* 1995; 23: 563-568
- 9 顾宇, 陆枫林. VEGF促进肝癌SMC-7721细胞侵袭性的自分泌机制. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3292-3295
- 10 郭荣平, 钟崇, 石明, 张昌卿, 韦玮, 张亚奇, 李锦清. 血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-2在肝细胞肝癌中的表达及临床意义. 中华肿瘤杂志 2006; 28: 285-288
- 11 吴飞翔, 曹骥, 赵荫农, 刘剑勇, 杨春, 李丽萍. 肝细胞肝癌组织中VEGF、MMP-2及MVD的表达及其相关性研究. 肿瘤学杂志 2007; 13: 474-476
- 12 张强波, 李杰, 时昌文, 李捷, 孙克杰, 曹莉莉. Doxycycline抑制人肝癌细胞系HepG2生长的实验研究. 中国现代普通外科进展 2008; 11: 156-159, 110
- 13 Roach DM, Fitridge RA, Laws PE, Millard SH, Varelias A, Cowled PA. Up-regulation of MMP-2 and MMP-9 leads to degradation of type IV collagen during skeletal muscle reperfusion injury; protection by the MMP inhibitor, doxycycline. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 260-269
- 14 刘志勇, 张诗武, 张丹芳, 戚红, 刘岩雪, 赵秀兰, 孙保存. 多西环素对小鼠黑色素瘤基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9表达和活性的抑制作用. 中华实验外科杂志 2008; 25: 1427-1429
- 15 高晓康, 王禾, 杨波, 张米娜, 张庆诗. 强力霉素对恶性肿瘤细胞金属蛋白酶表达和分泌的调节及其意义. 西北国防医学 2004; 25: 203-206

编辑 李薇 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2009年《世界华人消化杂志》编委审稿总结

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*)编辑委员会共计400人, 全部为副教授及副主任医师以上. *WCJD*编委会审稿费结算工作于次年01-05开始. 本次统计为2008-01-01/2009-12-31编委审稿费用, 共计40 850元, 数据以稿件审回日期为准. *WCJD*共计审稿1 418篇, 其中送审专家377位, 共计送审次数2 094次, 成功审回次数1 634, 成功率78.03%. 其中审稿次数排前三位的为: 西安交通大学医学院第二附属医院感染科党双锁教授和福建医科大学附属医院消化内科王小众教授并列第一位, 各17篇; 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心曹秀峰教授第二位, 16篇; 中国医科大学附属第一医院消化内科王炳元教授和苏州大学附属第一医院消化科陈卫昌教授并列第三位, 各15篇.

*WCJD*编辑部感谢各位编委2009年对*WCJD*工作的支持, 同时希望各位编委更加积极主动的配合我们今后的工作. 审稿费已经通过邮局汇款, 如有审稿费未收到或者审稿稿件有误差, 请各位编委与编辑部联系, 联系电话: 010-85381892, 联系人: 李军亮. (编辑部主任: 李军亮 2010-04-20)