

EGFR在结直肠癌组织中的表达及其意义

王丽, 余英豪, 刘伟, 王烈, 欧阳学农, 熊喜生

王丽, 余英豪, 刘伟, 熊喜生, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025

王烈, 中国人民解放军南京军区福州总医院普外科 福建省福州市 350025

欧阳学农, 中国人民解放军南京军区福州总医院肿瘤科 福建省福州市 350025

王丽, 医师, 主要从事肿瘤病理方面的研究。

中国人民解放军南京军区科研基金资助项目, No. 10MA107

作者贡献分布: 此课题由余英豪与王丽设计; 技术操作由王丽、刘伟、王烈、欧阳学农及熊喜生完成; 本论文写作由王丽与余英豪完成。

通讯作者: 余英豪, 教授, 主任医师, 350025, 福建省福州市西环路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科。

yuyinghao0808@126.com

电话: 0591-83717703 传真: 0591-83717703

收稿日期: 2011-02-20 修回日期: 2011-04-25

接受日期: 2011-05-05 在线出版日期: 2011-05-18

Significance of expression of epidermal growth factor receptor in colorectal cancer

Li Wang, Ying-Hao Yu, Wei Liu, Lie Wang, Xue-Nong Ouyang, Xi-Sheng Xiong

Li Wang, Ying-Hao Yu, Wei Liu, Xi-Sheng Xiong, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China.

Lie Wang, Department of General Surgery, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Xue-Nong Ouyang, Department of Oncology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Supported by: the Research Foundation of the Nanjing Military Command of Chinese PLA, No. 10MA107

Correspondence to: Professor Ying-Hao Yu, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 156 North Xihuan Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. yuyinghao0808@126.com

Received: 2011-02-20 Revised: 2011-04-25

Accepted: 2011-05-05 Published online: 2011-05-18

Abstract

AIM: To detect the expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal cancer and to evaluate its relationship with clinicopathological parameters and prognosis in patients with colorectal cancer.

METHODS: A total of 1 228 specimens were collected from patients with colorectal cancer who were treated at Fuzhou General Hospital

of Nanjing Military Command of Chinese PLA from January 2004 to April 2010. Immunohistochemistry was used to detect the expression of EGFR in 1 100 specimens taken from patients who had complete clinical data. Univariate and multivariate analyses were used to study the relationship of EGFR expression with clinicopathological parameters and prognosis in patients with colorectal cancer.

RESULTS: The positive rate of EGFR expression was 24.55% (270/1 100). Males had a significantly higher positive rate of EGFR expression than females (27.04% vs 19.01%, $P = 0.015$). Patients with stages III and IV colorectal cancer had a significantly higher positive rate of EGFR expression than other patients (40.74% vs 30.58%, $P < 0.001$). The positive rate of EGFR expression was significantly higher in patients with lymph node or distant metastasis than in those without metastasis (32.10% vs 19.09%, $P < 0.0001$). EGFR expression was not significantly correlated with age, tumor location, invasion depth, differentiation, or overall survival.

CONCLUSION: Detection of EGFR protein expression can be used to evaluate the malignant behavior and prognosis of colorectal cancer.

Key Words: Colorectal cancer; Epidermal growth factor receptor; Immunohistochemistry; Pathology; TNM staging; Prognosis

Wang L, Yu YH, Liu W, Wang L, Ouyang XN, Xiong XS. Significance of expression of epidermal growth factor receptor in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(14): 1483-1488

摘要

目的: 探讨结直肠癌患者肿瘤组织中表皮生长因子受体(epidermal growth factor, EGFR)过表达与临床病理特征及其预后的关系和意义。

方法: 收集2004-01/2010-04在中国人民解放军南京军区福州总医院手术切除的结直肠癌组织标本1 228例, 选择其中资料完整的病例1 100例, 采用EliVision™ plus免疫组织化学方

■背景资料

我国结直肠癌的发病率呈逐年上升趋势, 近年来, 应用靶向药物治疗结直肠癌取得了重要进展, 在目前抗肿瘤分子靶向治疗中, 表皮生长因子受体(EGFR)是最受关注的治疗靶点之一。

■同行评议者

黄培林, 教授, 东南大学

■相关报道

余英豪课题组前期对大宗中国胃癌人群进行了EGFR表达研究,发现该指标对评估胃癌的恶性生物学行为有一定意义。

法检测癌组织EGFR的表达。通过Ridit分析和生存分析判断EGFR表达与各临床病理参数及其预后的关系。

结果: 1 100例结直肠癌组织中EGFR阳性表达270例,表达率为24.55%。男性患者阳性表达率明显高于女性(27.04% vs 19.01%, $P = 0.015$), IV期、III期肿瘤患者阳性表达率明显高于其他各期病例(40.74% vs 30.58%, $P < 0.001$), 有淋巴结转移者EGFR阳性表达率明显高于无淋巴结转移者(32.10% vs 19.09%, $P < 0.0001$), 有远处转移者EGFR阳性表达率明显高于无远处转移者(75.31% vs 20.51%, $P < 0.0001$); EGFR表达与患者年龄、肿瘤部位、肿瘤浸润深度、肿瘤分化程度等均无明显相关性, EGFR表达水平与患者总生存期无明显相关。

结论: EGFR检测可以作为评估结直肠癌恶性生物学行为及其预后的参考指标。

关键词: 结直肠癌; 表皮生长因子受体; 免疫组织化学; 病理学; TNM分期; 预后

王丽, 余英豪, 刘伟, 王烈, 欧阳学农, 熊喜生. EGFR在结直肠癌组织中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2011; 19(14): 1483-1488

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1483.asp>

0 引言

结直肠癌是全球范围内第3位常见的恶性肿瘤,其相关死亡占第4位^[1]。我国结直肠癌的发病率亦呈逐年上升趋势。手术仍是治疗结直肠癌的主要手段^[2],但效果并不理想,近年来,应用靶向药物治疗结直肠癌取得了重要进展,在目前抗肿瘤分子靶向治疗中,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是最受关注的治疗靶点之一^[3]。EGFR是ErbB家族成员,在多种人类肿瘤中高表达,其具有酪氨酸激酶活性,当其与配体结合时,通过激活酪氨酸蛋白激酶途径,可促进肿瘤细胞生长和迁移、肿瘤血管形成及抑制肿瘤细胞凋亡^[4]。至今已有许多关于结直肠癌中EGFR蛋白表达的报道,但总体例数均较少,阳性表达率在8%-83%之间^[5,6],存在较大的差异,其表达意义也一直有争议^[7,8]。为此,本研究拟采用EliVision™ plus免疫组化方法对1 100例结直肠癌患者肿瘤标本进行EGFR检测,以期了解EGFR在结直肠癌组织中的表达情况,并分析其与各临床病理参数及其预后的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2004-01/2010-04在中国人民解放军南京军区福州总医院手术切除的结直肠癌组织标本1 228例,选择其中资料完整的病例1 100例进行研究,所有病例术前均未经放疗或化疗。1 100例患者中男758例,女342例,年龄17-85(中位年龄51)岁。结肠癌536例,直肠癌564例。按照肿瘤分化程度进行病理学分类:高、中分化者961例,低分化、未分化者139例。TNM分期参照2006版WHO结直肠肿瘤分类及诊断标准:0期4例, I期190例, II期462例, III期363例, IV期81例。有淋巴结转移者461例。总生存期(overall survival, OS)为患者手术病理确诊直至由于任何原因死亡的时间。在数据截止时尚生存的患者,以其最后1次随访的日期作为截尾数据进行分析。所有组织标本经40 g/L中性甲醛固定,石蜡包埋,3 μm厚连续切片,分别进行HE和免疫组织化学染色。免疫组织化学试剂均购自福州迈新生物技术开发公司, EGFR一抗为鼠抗人单克隆抗体。试剂盒选用EliVision™ plus试剂盒。其他仪器设备:石蜡切片机(LEICA RM2245);全自动免疫组织化学染色仪(德国LEICA公司);显微镜(OLYMPUS BX51);电热恒温干燥箱(上海-恒科技有限公司)。所有标记均设阳性对照并用PBS缓冲液代替一抗做阴性对照。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色方法: 采用EliVision™ plus法。步骤如下(1)结直肠癌石蜡组织3 μm厚连续切片3张,置于防脱玻片上,将切片放入70 °C烤箱过夜;(2)二甲苯脱蜡2缸10 min; 1 L/L酒精5 min、1 L/L酒精2 min、850 mL/L酒精2 min、700 mL/L酒精2 min水化,过蒸馏水;(3)PBS冲洗3×3 min;(4)采用胃酶进行酶消化抗原修复,在切片上滴加胃酶,置入37 °C水浴箱中15 min;(5)PBS冲洗3×3 min;(6)加3%过氧化氢溶液,室温下孵育10 min,以阻断内源性过氧化物酶;(7)PBS冲洗3×3 min;(8)加第一抗体,室温下孵育60 min;阴性对照切片以蒸馏水代替一抗;(9)PBS冲洗3×5 min;(10)加聚合物增强剂(试剂A),室温下孵育20 min;(11)PBS冲洗3×3 min;(12)加酶标抗鼠聚合物(试剂B),室温下孵育30 min;(13)PBS冲洗3×3 min;(14)加新配制的DAB显色液,显微镜下观察3-10 min,阳性显色为棕色;(15)蒸馏水冲洗,苏木素复染,0.1%盐酸分化,蒸馏水冲洗, PBS冲洗返蓝;(16)梯度酒精脱水干燥,中性树脂封片,显微镜下观察。

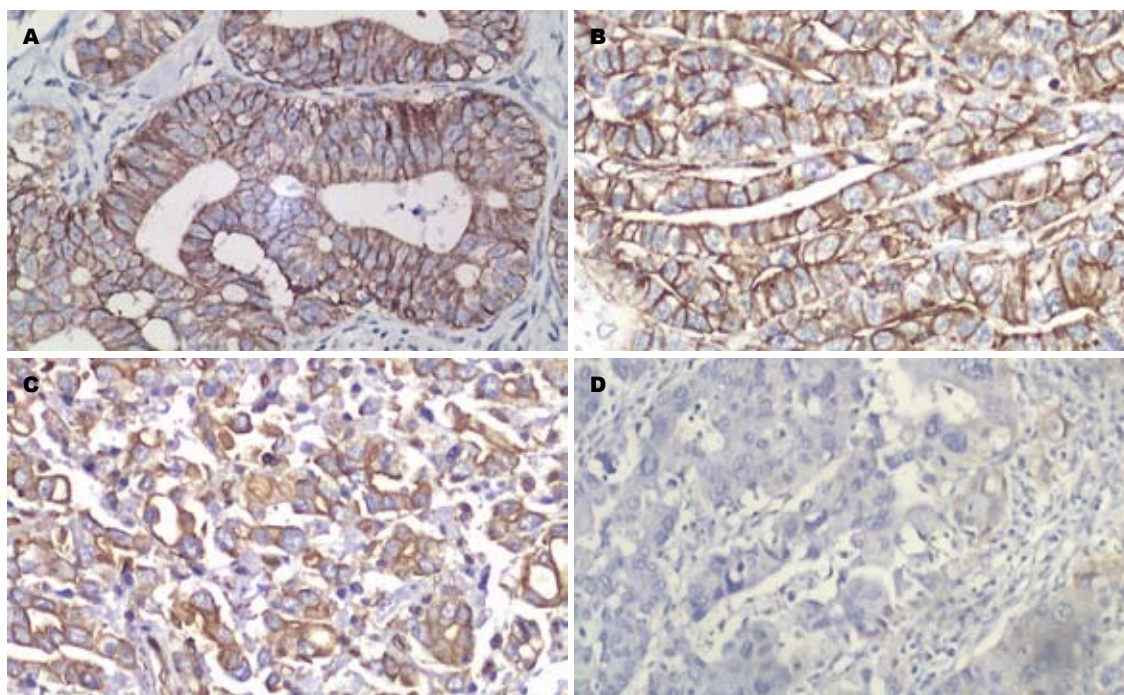


图1 EGFR在结直肠癌组织中的表达(Elivision $\times 400$). A: 高分化腺癌; B: 中分化腺癌; C: 低分化腺癌; D: 腺癌组织中的阴性表达.

■创新盘点
迄今为止本研究属于国内最大宗关于EGFR在结直肠癌患者中表达的病例研究.

1.2.2 EGFR过表达的判读: 阳性染色呈棕黄色颗粒, 位于细胞膜. 根据肿瘤阳性细胞数所占比例分为: 肿瘤细胞不着色 $<10\%$ 的肿瘤细胞着色为(-), $10\%-25\%$ (+), $26\%-50\%$ (++), $50\%-75\%$ (+++), $>75\%$ (++++)[9,10].

统计学处理 数据采用EXCEL2003进行录入整理, 统计学分析采用SAS9.1软件, 结直肠癌患者EGFR表达与患者临床病理学特征之间的关系统计学方法采用Ridit分析. 不同分组之间的生存分析比较采用Log-Rank检验, 双侧检验 $P \leq 0.05$ 为有统计学意义.

2 结果

2.1 EGFR蛋白在结直肠癌中的表达 EGFR在不同分化程度的结直肠癌组织中通常为不同程度的棕色膜染色(图1). 所有患者肿瘤组织中EGFR的阳性表达率为 24.55% (270/1 100), 其中(+)者118例, (++)者77例, (+++)者51例, (++++者24例.

2.2 EGFR表达与各临床病理参数之间的关系 EGFR表达与患者的性别相关, 男性患者EGFR阳性率为 27.04% , 女性患者阳性率为 19.01% , 有统计学意义($H_c = 5.9091$, $P = 0.0151$). EGFR表达与患者的TNM分期亦有显著相关性($H_c = 32.6849$, $P < 0.001$), IV期、III期患者EGFR阳性率明显高于其他各期, 0期、I期、II期之间差异无统计学意义; 有淋巴结转移者与无淋巴

结转移者EGFR阳性表达差异亦有统计学意义($H_c = 28.2867$, $P < 0.001$); 手术时有远处转移者EGFR阳性表达明显多于无远处转移者(75.31% vs 20.51% , $H_c = 152.36$, $P < 0.001$). EGFR表达与年龄, 肿瘤部位, 肿瘤浸润深度, 分化程度等均无明显相关性(表1).

2.3 EGFR表达与结直肠癌患者生存的关系 本研究最终实际随访人数222例(2005-2009年, 采用随机表随机抽取), 中位随访时间42(12-72) mo. 至数据截止时间, 152例患者存活, 70例患者死亡. EGFR阴性组5年生存率 57.80% , 中位生存期26 mo; EGFR阳性组5年生存率 54.60% , 中位生存期40 mo. EGFR表达水平与患者的总生存期无明显相关($\chi^2 = 2.918$, $P = 0.088$, 图2).

3 讨论

TNM分期至今仍是结直肠癌最重要的临床病理学预后因子, 也是目前临床进行辅助放化疗的主要依据. 然而, 结直肠癌又是一类个体化差异明显的疾病, $T_3, T_4N_0M_0$ 结直肠癌患者术后局部复发和远处转移者占 $20\%-30\%$, 而其余大部分患者可以达到临床治愈; $T_3, T_4N_1M_0$ 结直肠癌患者术后局部复发和远处转移者高达 $50\%-80\%$, 但也有少部分患者可以通过手术和术后化疗达到临床治愈[11]. 因此, 进一步了解结直肠癌患者肿瘤细胞的分子生物学行为, 可能有助于判断

■应用要点

本研究采用EliVision™ plus免疫组织化学方法对1 100例结直肠癌患者肿瘤标本进行EGFR检测,以期了解EGFR在结直肠癌组织中的表达情况,并分析其与各临床病理参数及其预后的关系。

表 1 EGFR表达与结直肠癌患者临床病理参数的关系

临床病理参数	<i>n</i>	-	+	++	+++	++++	EGFR阳性率(%)	Hc值	<i>P</i> 值
性别							24.55		
男	758	553	97	61	32	15	27.04	5.9091	0.0151
女	342	277	21	16	19	9	19.01		
年龄(岁)									
<60	559	432	33	37	45	12	22.72	0.0307	0.8609
≥60	541	398	85	40	6	12	26.43		
肿瘤部位									
结肠	536	414	35	40	31	16	22.76	0.3779	0.5387
直肠	564	416	83	37	20	8	26.24		
浸润深度									
Tis+T ₁	14	10	2	0	1	1	28.57	3.3394	0.3422
T ₂	227	165	28	13	15	6	27.31		
T ₃	795	611	77	62	29	16	23.14		
T ₄	64	44	11	2	6	1	31.25		
分化程度									
高、中分化	961	730	107	56	49	19	24.04	1.3667	0.2424
低、未分化	139	100	11	21	2	5	28.06		
TNM分期									
0	4	3	0	0	0	1	25.00	32.6849	<0.0001
I	190	153	23	5	6	3	19.47		
II	462	374	32	37	13	6	19.05		
III	363	252	55	31	17	8	30.58		
IV	81	48	8	4	15	6	40.74		
淋巴转移									
N ₀	639	517	57	37	19	9	19.09	28.2867	<0.0001
N ₁	298	209	40	16	25	8	29.87		
N ₂	163	104	21	24	7	7	36.20		
远处转移									
M ₀	1 019	810	105	67	27	10	20.51	152.3555	<0.0001
M ₁	81	20	13	10	24	14	75.31		
预后	222								
存活	152	110	14	18	6	4	27.63	0.2461	0.6198
死亡	70	48	8	10	2	2	31.43		

患者的预后。有研究揭示, EGFR的过度表达或异常激活常引起细胞恶性转化,与结直肠癌的发生、发展、恶性程度及预后等密切相关^[12,13]。

余英豪课题组前期对大宗中国胃癌人群进行了EGFR表达研究,发现该指标对评估胃癌的恶性生物学行为有一定意义^[14]。本研究主要目的是通过免疫组织化学方法检测结直肠癌患者EGFR表达情况,希望籍大宗病例研究以更准确揭示EGFR表达水平与中国结直肠癌患者临床病理参数间的关系,为临床判断预后和指导治疗提供依据。研究发现在所有1 100例中国结直肠癌人群中, EGFR的阳性表达率为24.55%,与以往所报道的EGFR阳性表达率8%-83%^[5,6]之间有一定的差异。国内外的多项研究表明, EGFR

表达水平与患者年龄、性别、肿瘤生长部位、浸润深度、大体形态、组织学类型、分化程度无明显相关性^[15-17],而与结直肠癌TNM分期和淋巴结转移相关^[18,19],揭示EGFR阳性的肿瘤可能具有更强的分裂增生及浸润性,其高表达与肿瘤的高侵袭转移性有关,可作为判断结直肠癌进展和预后的指标^[20]。本研究结论与其亦略有差异, EGFR表达与性别相关,男性明显高于女性,其差别有统计学意义,这是否与结直肠癌男性发病率本身高于女性相关尚有待研究;而EGFR的表达与年龄、肿瘤发生部位、肿瘤浸润深度、肿瘤分化程度无显著相关性,与TNM分期、淋巴结转移及远处转移有显著相关性, EGFR表达水平与患者的总生存期亦无明显相

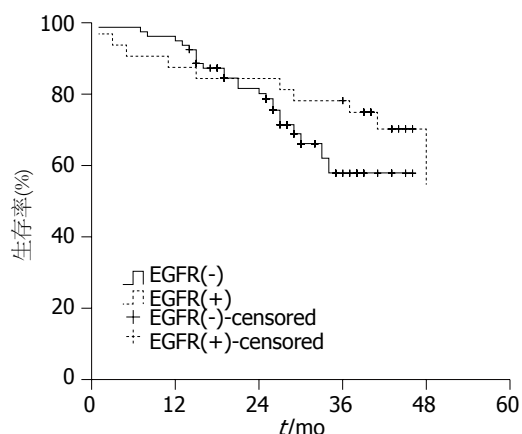


图2 结直肠癌EGFR表达与患者生存的关系。

关,这与以往研究相同。

结直肠癌作为一种消化系常见肿瘤,对其预后的判断是一个复杂的问题,尽管EGFR蛋白表达的高低不能有效预测患者的预后,甚至有研究表明亦不能指导临床抗EGFR分子靶向药物的应用^[21],但是EGFR在肿瘤的增殖和进展方面的作用仍十分重要。近年来,EGFR已经成为结直肠癌靶向治疗的重要靶点,尤其西妥昔单抗和帕尼单抗的临床应用更证实了EGFR在结直肠癌发生和发展中的重要作用。EGFR可以在蛋白和基因水平进行检测,迄今为止,绝大多数研究在蛋白水平检测EGFR表达与靶向药物的疗效缺乏一致性,因此引发了许多学者进一步在基因水平上检测肿瘤组织中EGFR的变化以及EGFR下游信号转导途径的改变等,揭示了诸如*k-ras*等基因突变与靶向药物疗效、患者临床病理参数及预后之间的关系。本课题组已展开对结直肠癌组织EGFR蛋白高表达与EGFR基因突变、*k-ras*基因突变间关系的深入研究^[22]。

4 参考文献

- Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153-165
- Goodwin RA, Asmis TR. Overview of systemic therapy for colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 251-256
- Barozzi C, Ravaoli M, D'Errico A, Grazi GL, Poggioli G, Cavrini G, Mazzotti A, Grigioni WF. Relevance of biologic markers in colorectal carcinoma: a comparative study of a broad panel. *Cancer* 2002; 94: 647-657
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-1664
- Mehra R, Cohen RB, Burtneess BA. The role of cetuximab for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6: 742-750
- Ooi A, Takehana T, Li X, Suzuki S, Kunitomo K, Iino H, Fujii H, Takeda Y, Dobashi Y. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2004; 17: 895-904
- Kopp R, Rothbauer E, Mueller E, Schildberg FW, Jauch KW, Pfeiffer A. Reduced survival of rectal cancer patients with increased tumor epidermal growth factor receptor levels. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1391-1399
- Li S, Kim JS, Kim JM, Cho MJ, Yoon WH, Song KS, Yeo SG, Kim JS. Epidermal growth factor receptor as a prognostic factor in locally advanced rectal-cancer patients treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 705-712
- Bhargava R, Chen B, Klimstra DS, Saltz LB, Hedvat C, Tang LH, Gerald W, Teruya-Feldstein J, Paty PB, Qin J, Shia J. Comparison of two antibodies for immunohistochemical evaluation of epidermal growth factor receptor expression in colorectal carcinomas, adenomas, and normal mucosa. *Cancer* 2006; 106: 1857-1862
- Roepstorff K, Grandal MV, Henriksen L, Knudsen SL, Lerdrup M, Grøvdal L, Willumsen BM, van Deurs B. Differential effects of EGFR ligands on endocytic sorting of the receptor. *Traffic* 2009; 10: 1115-1127
- 李月敏, 徐建明, 廖国清, 李晓兵, 王岩, 李颖, 曹阳, 李志强, 葛飞娇. EGFR在结直肠癌组织中的表达及其临床意义. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2007; 14: 377-380
- Klapper LN, Kirschbaum MH, Sela M, Yarden Y. Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors. *Adv Cancer Res* 2000; 77: 25-79
- Casanova ML, Larcher F, Casanova B, Murillas R, Fernández-Aceñero MJ, Villanueva C, Martínez-Palacio J, Ullrich A, Conti CJ, Jorcano JL. A critical role for ras-mediated, epidermal growth factor receptor-dependent angiogenesis in mouse skin carcinogenesis. *Cancer Res* 2002; 62: 3402-3407
- 刘伟, 余英豪, 陈娟, 熊喜生, 欧阳学农, 王烈, 武一曼. EGFR在中国胃癌患者中的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2648-2653
- 杨树钢, 叶建新. DCR3和EGFR在结直肠癌中的表达及临床意义. *中国医药导报* 2009; 6: 30-32
- Deng Y, Kurland BF, Wang J, Bi J, Li W, Rao S, Lan P, Lin T, Lin E. High epidermal growth factor receptor expression in metastatic colorectal cancer lymph nodes may be more prognostic of poor survival than in primary tumor. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 245-252
- 梁君林, 万德森, 潘志忠, 周志伟. Dukes'A、B期结直肠癌c-erbB-2, EGFR和TGF- α 表达与复发转移的关系. *癌症* 2007; 26: 647-651
- 侍立志, 王兆春. EGF, EGFR和PCNA表达与大肠癌临床病理学特征及关系. *中国普通外科杂志* 2004; 13: 253-256
- 李峰, 严家芹, 陈壬寅, 赵国强, 李晨磊, 曹娟娟. EGFR基因单核苷酸多态性与结直肠癌的相关性. *山东医药* 2009; 49: 4-6
- 王丽霞, 肖彦增, 殷卫东. C-erbB-2和EGFR在大肠癌中过表达及意义. *肿瘤研究与临床* 2003; 15: 314-316
- Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer

同行评价

本文具有较高的实用性和可读性,有较好的学术价值。

RJ, Gold P, Stella P, Mirtsching B, Cohn AL, Pippas AW, Azarnia N, Tsuchihashi Z, Mauro DJ, Rowinsky EK. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma

refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4914-4921
22 王丽, 余英豪. 结直肠癌 $k-ras$ 基因检测及其靶向治疗的研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 62-67

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行核对, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章16 wk内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)