

# NF- $\kappa$ B和RBP-J $\kappa$ 在大鼠肝再生过程中的作用及苦参碱的调节机制

杨志云, 王莉, 侯艺鑫, 王宪波

## ■背景资料

肝脏受到严重损伤时表现出强大的再生能力, 但机制尚不十分清楚。近年来对中药及其单体在促进肝再生中的作用研究已受到广泛关注。

杨志云, 王宪波, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 北京市 100015

王莉, 侯艺鑫, 北京中医药大学 北京市 100029

国家自然科学基金资助项目, No. 30873423

作者贡献分布: 此课题由杨志云与王宪波设计; 实验过程由杨志云、王莉及侯艺鑫完成; 数据分析由杨志云与王宪波完成; 本论文写作由杨志云与王宪波完成。

通讯作者: 杨志云, 100015, 北京市朝阳区京顺东街8号, 北京地坛医院中西医结合中心. yangzhiyun6@yahoo.com.cn  
电话: 010-84722313

收稿日期: 2011-04-27 修回日期: 2011-06-21

接受日期: 2011-06-28 在线出版日期: 2011-07-18

## Matrine promotes hepatic regeneration by negatively regulating the Notch-RBP-J $\kappa$ -NF- $\kappa$ B signal pathway in rats

Zhi-Yun Yang, Li Wang, Yi-Xin Hou, Xian-Bo Wang

Zhi-Yun Yang, Xian-Bo Wang, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Li Wang, Yi-Xin Hou, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30873423

Correspondence to: Zhi-Yun Yang, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 8 East Jingshun Avenue, Chaoyang District, Beijing 100015, China. yangzhiyun6@yahoo.com.cn

Received: 2011-04-27 Revised: 2011-06-21

Accepted: 2011-06-28 Published online: 2011-07-18

## Abstract

**AIM:** To explore the role that NF- $\kappa$ B and RBP-J $\kappa$  play during matrine-promoted hepatic regeneration.

**METHODS:** Sixty SD rats were equally and randomly divided into two groups: model group and matrine group. Both groups of rats underwent 2/3 partial hepatectomy. The matrine group was intragastrically administrated with matrine. Hepatic histology, ultramicrostructure and the expression of NF- $\kappa$ B protein and RBP-J $\kappa$  mRNA were evaluated by hematoxylin-eosin staining, transmission electron microscopy, immunohistochemistry and RT-PCR at different time points (1, 3, 7, 14, and 21 d) after operation.

**RESULTS:** The number of oval cells increased on day 1 after operation in the model group, reached the peak on days 7-14, but decreased on days 14-21. Treatment with matrine decreased the number of oval cells. Desmosome junctions were observed in hepatic oval cells by transmission electron microscopy. The expression of NF- $\kappa$ B protein and RBP-J $\kappa$  mRNA reached the peak 14 d after operation in the model group. Treatment with matrine decreased the expression of NF- $\kappa$ B protein and RBP-J $\kappa$  mRNA on day 21.

**CONCLUSION:** Matrine promotes hepatic regeneration by negatively regulating the Notch-RBP-J $\kappa$ -NF- $\kappa$ B signal pathway, inhibiting the proliferation of oval cells, and promoting the differentiation of oval cells.

**Key Words:** Matrine; Hepatic regeneration; Notch-RBP-J $\kappa$ -NF- $\kappa$ B signal pathway

Yang ZY, Wang L, Hou YX, Wang XB. Matrine promotes hepatic regeneration by negatively regulating the Notch-RBP-J $\kappa$ -NF- $\kappa$ B signal pathway in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(20): 2166-2170

## 摘要

**目的:** 探讨肝再生过程中NF- $\kappa$ B、RBP-J $\kappa$ 的作用及苦参碱对其调节机制, 揭示苦参碱参与肝再生启动的分子机制。

**方法:** 60只SD大鼠随机分为2组, 每组30只。肝大部分切除组: 建立2/3肝切除模型; 苦参碱/肝大部分切除组: 建立2/3肝切除模型, 同时以苦参碱灌胃。观察点为术后1、3、7、14、21 d, 通过苏木精-伊红染色、透射电镜、免疫组织化学、RT-PCR方法, 在不同时间点检测各实验组肝脏组织学、超微结构、NF- $\kappa$ B蛋白、RBP-J $\kappa$  mRNA的表达。

**结果:** 苏木精-伊红染色可见肝大部分切除组术后第1天出现少量卵圆细胞增生, 7-14 d为高峰, 14-21 d卵圆细胞增生逐渐减少, 部分出现小肝细胞结节。苦参碱/肝大部分切除组卵

## ■同行评议者

潘兴华, 副主任医师, 中国人民解放军成都军区昆明总医院病理实验科; 郑素军, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心; 汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科

圆细胞增生减少. 透射电镜观察到卵圆细胞桥粒连接等特征性结构. 肝大部分切除术后14 d NF- $\kappa$ B蛋白、RBP-J $\kappa$  mRNA为表达高峰, 21 d表达降低. 苦参碱/肝大部分切除组NF- $\kappa$ B蛋白、RBP-J $\kappa$  mRNA表达均较低.

**结论:** 苦参碱通过下调Notch-RBP-J $\kappa$ -NF- $\kappa$ B信号, 抑制卵圆细胞增生, 并促进其向小肝细胞分化参与肝再生启动.

**关键词:** 苦参碱; 肝再生; Notch-RBP-J $\kappa$ -NF- $\kappa$ B信号通路

杨志云, 王莉, 侯艺鑫, 王宪波. NF- $\kappa$ B和RBP-J $\kappa$ 在大鼠肝再生过程中的作用及苦参碱的调节机制. 世界华人消化杂志 2011; 19(20): 2166-2170  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2166.asp>

## 0 引言

大鼠肝组织具有很强的修复及再生能力, 当肝脏受到严重损伤时, 成熟肝细胞增殖受限, 肝干细胞再生是成熟肝细胞增殖的一种补充. 中药诱导干细胞定向分化是近年来一个新兴的研究领域, 中药强调多靶点体系协同作用, 相关诱导机制尚不十分清楚. 苦参碱为豆科植物苦参的主要成分, 具有调节免疫、抗炎、抗病毒、抑制肿瘤细胞生长及诱导肿瘤细胞分化等作用. 本实验观察了在大鼠肝大部分切除后肝再生过程中核转录因子NF- $\kappa$ B、Notch信号途径转录因子RBP-J $\kappa$ 等信号分子的表达, 苦参碱的干预作用, 以期阐明苦参碱参与肝再生的相关作用机制.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** SPF级♂SD大鼠, 周龄6 wk, 体质量120-150 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 合格证号SCXK(京)2007-0001. 苦参碱标准品购自中国药品生物制品检定所(批号: 110780-200402). 山羊抗大鼠NF- $\kappa$ B抗体购自Santa Cruz公司. SP免疫组织化学染色试剂盒均购自DaKo试剂公司. RBP-J $\kappa$ 引物由上海生物工程公司合成, RNA提取试剂TRIzol Reagent为Invitrogen公司产品、逆转录酶(M-MLV Reverse Transcriptase)为Promega公司产品, 核糖核酸酶抑制剂(Ribonuclease Inhibitor)、Taq DNA聚合酶(Taq DNA polymerase)、随机引物(Random primers)均为TaKaRa公司产品.

### 1.2 方法

**1.2.1 分组及建立2/3肝切除模型:** 实验动物饲养于中日友好医院临床研究所国家二级实验动物中心, 饲养环境、实验动物、饲料、饮用水均无菌, 环境温度18℃-24℃, 湿度40%-60%. 60只SD大鼠随机分为2组, 每组30只. 肝大部分切除组: 建立2/3肝切除模型; 苦参碱/肝大部分切除组: 建立2/3肝切除模型, 同时以苦参碱用生理盐水配成2.5 g/L浓度, 按10 mL/kg灌胃. 建立2/3肝切除模型: 1%戊巴比妥麻醉后开腹, 游离肝左叶、中叶、尾状叶, 从根部结扎, 剪断游离端, 留下右叶及三角叶, 止血, 缝合切口. 分别于手术后第1、3、7、14、21天处死大鼠, 取肝组织进行检测.

**1.2.2 苏木素-伊红染色:** 石蜡切片二甲苯脱蜡, 600-1 000 mL/L乙醇依次脱苯, 苏木素浸泡5 min, 蒸馏水冲洗, 浸1%盐酸酒精、1%氨水各1-2S'伊红浸泡5 min, 蒸馏水冲洗3-4次, 700、800、900 mL/L乙醇各脱水1次, 1 000 mL/L乙醇脱水2次, 二甲苯透明, 中性树脂封片.

**1.2.3 透射电镜观察肝再生细胞超微结构:** 肝组织先经包埋剂环氧树脂Epon618和纯丙酮1:1浸透1 h, 3:1浸透过夜, 纯包埋剂浸透5 h以上后包埋, 聚合固化, 染色观察.

**1.2.4 免疫组织化学观察NF- $\kappa$ B蛋白表达:** 蜡块组织切片高温高压热修复2 min, 待冷却后, 自来水洗2遍, 蒸馏水洗1遍, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>中浸泡10 min, 消灭内源性过氧化物酶, 蒸馏水洗1遍, PBS浸泡5 min, 晾干, 放入湿盒中, 滴加50  $\mu$ L封闭血清, 室温孵育50 min, 甩掉血清, 加50  $\mu$ L一抗山羊抗大鼠NF- $\kappa$ B(1:200)多克隆抗体37℃孵育40 min, PBS洗3 $\times$ 5 min, 加50  $\mu$ L生物素标记的二抗, 37℃孵育40 min, PBS洗3 $\times$ 5 min, 50  $\mu$ L链亲和素-过氧化物酶溶液, 37℃, 15 min, PBS洗3 $\times$ 5 min, 加入100  $\mu$ L新配制的DAB溶液, 显色5-10 min; 自来水冲洗, 苏木素复染30 s, 梯度脱水, 中性树脂封片, 显微镜下观察, 细胞质胞膜染成棕色为阳性. 彩色图文分析系统对染色阳性部位灰度值进行定量分析.

**1.2.5 RT-PCR检测RBP-J $\kappa$  mRNA表达:** 按试剂盒说明提取肝组织总RNA、反转成cDNA、PCR扩增. RBP-J $\kappa$ 的PCR引物为: 5'-CCA ATT TCA GGC CAC TCC A-3'(上游), 5'-CTC TAC ATC CCC AAA CCA CAC TC-3'(下游), 以 $\beta$ -actin为内参. 扩增产物在1.5%琼脂糖凝胶(含EB)上电泳, 用凝胶图像分析系统(Gel-Pro Analyzer Version 3.0)进行吸光度半定量分析.

## ■ 研发前沿

RBP-J $\kappa$ 是Notch信号通路的重要调控分子, 该通号途径与肝干细胞增殖分化的关系备受学者关注, 但上述两者在肝再生修复中的作用机制尚缺乏报道.

## ■相关报道

有研究表明,在应激及炎症状态下,核转录因子NF- $\kappa$ B激活后调控基因的表达特别是TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ ,是引起肝细胞炎症性凋亡的两个重要因素.

表 1 各组大鼠再生肝组织不同时间点NF- $\kappa$ B表达的灰度值比较 ( $n = 6$ , mean  $\pm$  SD)

时间(d)	肝大部分切除组	苦参碱/肝大部分切除组
1	79.92 $\pm$ 7.32	78.02 $\pm$ 6.51
3	85.51 $\pm$ 9.86	81.37 $\pm$ 9.03
7	106.64 $\pm$ 13.24 <sup>b</sup>	93.18 $\pm$ 4.17 <sup>bd</sup>
14	131.81 $\pm$ 16.33 <sup>b</sup>	117.86 $\pm$ 14.42 <sup>bd</sup>
21	118.22 $\pm$ 11.37 <sup>b</sup>	102.50 $\pm$ 12.63 <sup>bd</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 1, 3 d; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 肝大部分切除组.

**统计学处理** 应用SPSS13.0统计软件进行统计学分析,组间比较采用 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异显著意义.

## 2 结果

**2.1 肝组织病理变化** 肝大部分切除组: 术后第1天可见少量卵圆细胞沿小胆管周围增生, 卵圆细胞体积约为成熟肝细胞的1/2, 核较大, 胞质少, 核质比高. 10-14 d为卵圆细胞大量增生的高峰, 以汇管区为中心向肝小叶内伸展, 至21 d卵圆细胞增生逐渐减少. 苦参碱/肝大部分切除组: 可见在多个实验观察点卵圆细胞增生较肝大部分切除组均减少, 尤其以14 d观察点更明显.

**2.2 透射电镜结果** 再生肝组织中卵圆细胞超微结构提示: 直径约6-10  $\mu$ m, 核较大, 线粒体、内质网等细胞器较少, 胞质内可见张力微丝(图1), 细胞间有桥粒连接, 以上两点被认为是卵圆细胞的特征性结构.

**2.3 再生肝组织NF- $\kappa$ B的蛋白表达** 肝大部分切除组再生肝组织中术后第3天可见NF- $\kappa$ B蛋白以汇管区周围高表达, 逐渐向肝小叶内延伸, 为胞浆和胞膜着色. 观察术后1、3、7、14、21 d, 14 d为表达高峰, 与术后3 d相比汇管区周围表达渐减少, 再生肝小叶内表达渐增多, 21 d表达渐减少. 苦参碱/肝大部分切除组NF- $\kappa$ B蛋白各时间点观察较肝大部分切除组均低(表1).

**2.4 再生肝组织RBP-J $\kappa$  mRNA表达** 肝大部分切除组再生肝组织各时间点均有RBP-J $\kappa$  mRNA表达, 术后14 d为表达高峰, 21 d表达减少, 苦参碱/肝大部分切除组各时间点RBP-J $\kappa$  mRNA表达较肝大部分切除组低(图2).

## 3 讨论

肝再生是指肝脏受到病毒、化学物质、手术等作用, 导致肝脏功能严重受损, 肝脏表现出强大

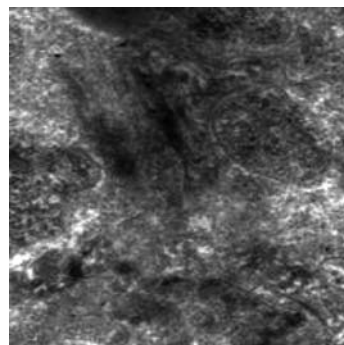


图 1 透射电镜示肝卵圆细胞内张力微丝( $\times 8000$ ).

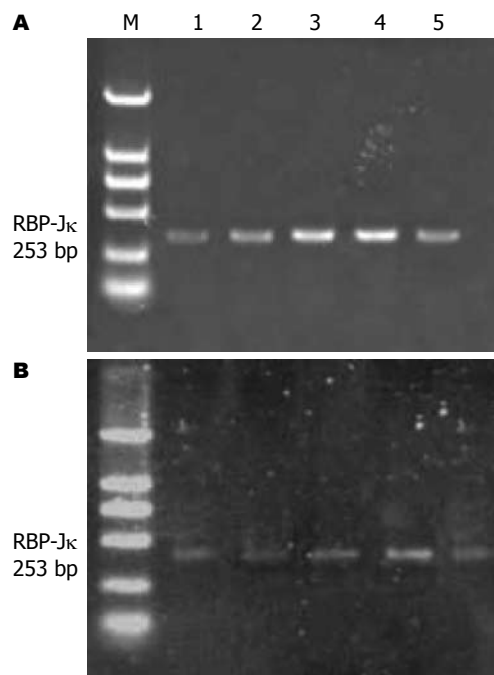


图 2 2组大鼠各时间点再生肝组织RBP-J $\kappa$  mRNA表达. A: 肝大部分切除组; B: 苦参碱/肝大部分切除组; M: Marker; 1: 术后1 d; 2: 术后3 d; 3: 术后7 d; 4: 术后14 d; 5: 术后21 d.

的自我修复能力, 肝细胞大量增殖实现肝组织补偿. 在肝再生的启动、进展、终止3个阶段中有2类细胞参与: 一类是成熟肝细胞通过有丝分裂进行肝细胞再生; 另一类是肝内干细胞可分化为前体肝细胞, 参与细胞更新. 苦参碱是临床治疗各种急慢性肝病的常用药物, 其具有抗炎、抗病毒、抗纤维化等多种临床疗效. 本课题组在前期工作基础上, 建立2/3肝切除模型, 研究苦参碱对肝再生及修复的作用机制.

肝大部分切除模型中术后第1天即可见少量卵圆细胞在小胆管周围增生, 核较大, 胞质少, 体积为成熟肝细胞的1/2; 14 d为增生高峰, 向肝小叶内延伸; 21 d增生减少. 经苦参碱干预后, 各时间点卵圆细胞增殖均较模型组少, 初步提示苦参碱在一定程度上抑制卵圆细胞增生. 通过透射电镜观察卵圆细胞的超微结构提示: 细

胞内线粒体、内质网等细胞器较成熟肝细胞少, 并见到胞质内张力微丝及细胞与细胞之间的桥粒连接, 被认为是卵圆细胞的特有结构<sup>[1]</sup>.

NF- $\kappa$ B蛋白是进化上高度保守的一种免疫反应介质, 病毒、氧化剂、炎症细胞因子等均可激活该转录因子, 从而参与细胞的生长、分化、发育、凋亡、黏附及炎症反应<sup>[2-4]</sup>. 有研究表明, 在应激及炎症状态下, 核转录因子NF- $\kappa$ B激活后调控基因的表达特别是TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ , 是引起肝细胞炎性凋亡的2个重要因素<sup>[5-7]</sup>. 有人发现NF- $\kappa$ B的持续激活在肝细胞发生癌变中发挥重要作用<sup>[8]</sup>. 本实验中观察到肝大部分切除模型大鼠再生肝组织中有NF- $\kappa$ B蛋白表达, 术后14 d为表达高峰, 21 d表达下降. 苦参碱干预后NF- $\kappa$ B表达均减少. 提示苦参碱通过降低NF- $\kappa$ B的活性来减轻炎症反应引起的肝损伤.

RBP-J $\kappa$ 是Notch信号通路的重要调控分子. Notch/Delta信号通路是一条在胚胎发育中起调控作用的保守通路. 近年来, 该通号途径与肝干细胞增殖分化的关系备受学者关注<sup>[2,9,10]</sup>. RBP-J $\kappa$ 是一种DNA结合蛋白, 其一方面与Notch受体细胞内特定结构域结合, 另一方面与核内特定的DNA序列结合, 而该序列位于Notch诱导基因的启动子上, 从而激活转录过程<sup>[6]</sup>. 本实验结果显示肝大部分切除模型大鼠再生肝组织中有RBP-J $\kappa$  mRNA表达, 术后14 d为表达高峰, 21 d表达下降. 苦参碱干预后RBP-J $\kappa$  mRNA表达均减少. 提示苦参碱通过下调RBP-J $\kappa$  mRNA从而抑制Notch信号通路激活参与肝损伤修复的. 有证据表明NF- $\kappa$ B家族是Notch信号通路的目的基因之一, Notch可通过蛋白-蛋白之间作用和基因转录水平调节靶基因NF- $\kappa$ B的表达<sup>[11-14]</sup>. 本实验证实了上述理论, 苦参碱可同时下调Notch信号通路关键分子RBP-J $\kappa$ 及NF- $\kappa$ B, 我们推测苦参碱参与肝再生作用机制可能为抑制Notch-RBP-J $\kappa$ 信号通路激活减轻NF- $\kappa$ B引起的炎症反应.

总之, 本实验成功复制了肝大部分切除致肝损伤模型, 观察到肝损伤后再生过程中卵圆细胞的增殖及其超微结构, 并证实苦参碱在肝损伤修复中抑制卵圆细胞增殖, 同时抑制Notch-RBP-J $\kappa$ 信号通路激活减轻NF- $\kappa$ B引起再生肝组织的炎症反应, 即从而揭示了苦参碱参与肝再生的部分作用机制, 这为探讨

肝损伤的修复机制及中医药治疗提供了有益的思路.

#### 4 参考文献

- 1 De Vos R, Desmet V. Ultrastructural characteristics of novel epithelial cell types identified in human pathologic liver specimens with chronic ductular reaction. *Am J Pathol* 1992; 140: 1441-1450
- 2 Hansson EM, Lendahl U, Chapman G. Notch signaling in development and disease. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 320-328
- 3 Schmid JA, Birbach A. IkappaB kinase beta (IKK-beta/IKK2/IKKBK)-a key molecule in signaling to the transcription factor NF-kappaB. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 157-165
- 4 Tergaonkar V. NFkappaB pathway: a good signaling paradigm and therapeutic target. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1647-1653
- 5 Spahr L, Giostra E, Frossard JL, Bresson-Hadni S, Rubbia-Brandt L, Hadengue A. Soluble TNF-R1, but not tumor necrosis factor alpha, predicts the 3-month mortality in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2004; 41: 229-234
- 6 Trinh DV, Zhu N, Farhang G, Kim BJ, Huxford T. The nuclear I kappaB protein I kappaB zeta specifically binds NF-kappaB p50 homodimers and forms a ternary complex on kappaB DNA. *J Mol Biol* 2008; 379: 122-135
- 7 Williams LM, Lali F, Willetts K, Balague C, Godesart N, Brennan F, Feldmann M, Foxwell BM. Rac mediates TNF-induced cytokine production via modulation of NF-kappaB. *Mol Immunol* 2008; 45: 2446-2454
- 8 Qiao L, Zhang H, Yu J, Francisco R, Dent P, Ebert MP, Röcken C, Farrell G. Constitutive activation of NF-kappaB in human hepatocellular carcinoma: evidence of a cytoprotective role. *Hum Gene Ther* 2006; 17: 280-290
- 9 Fre S, Pallavi SK, Huyghe M, Laé M, Janssen KP, Robine S, Artavanis-Tsakonas S, Louvard D. Notch and Wnt signals cooperatively control cell proliferation and tumorigenesis in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 6309-6314
- 10 Rodilla V, Villanueva A, Obrador-Hevia A, Robert-Moreno A, Fernández-Majada V, Grilli A, López-Bigas N, Bellora N, Albà MM, Torres F, Duñach M, Sanjuan X, Gonzalez S, Gridley T, Capella G, Bigas A, Espinosa L. Jagged1 is the pathological link between Wnt and Notch pathways in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 6315-6320
- 11 Oswald F, Liptay S, Adler G, Schmid RM. NF-kappaB2 is a putative target gene of activated Notch-1 via RBP-Jkappa. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 2077-2088
- 12 Shimizu T, Kagawa T, Inoue T, Nonaka A, Takada S, Aburatani H, Taga T. Stabilized beta-catenin functions through TCF/LEF proteins and the Notch/RBP-Jkappa complex to promote proliferation and suppress differentiation of neural precursor cells. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 7427-7441
- 13 Schouwey K, Larue L, Radtke F, Delmas V, Beermann F. Transgenic expression of Notch in melanocytes demonstrates RBP-Jkappa-dependent signaling. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23:

#### ■应用要点

本研究观察到苦参碱在肝损伤修复中抑制卵圆细胞增殖, 同时抑制Notch-RBP-J $\kappa$ 信号通路激活, 减轻NF- $\kappa$ B引起再生肝组织的炎症反应, 即从而揭示了苦参碱参与肝再生的部分作用机制, 这为探讨肝损伤的修复机制及中医药治疗提供了有益的思路.

## ■同行评价

本文创新性较好, 有一定的科学价值, 对于了解苦参碱对肝再生的作用, 有一定意义。

- 134-136  
14 Souilhol C, Cormier S, Tanigaki K, Babinet C, Cohen-Tannoudji M. RBP-Jkappa-dependent

notch signaling is dispensable for mouse early embryonic development. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 4769-4774

编辑 李军亮 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 •

## 百世登出版集团推出 12 种开放获取生物医学期刊全部被 PubMed 和 PMC 收录

**本刊讯** 由美国国立医学图书馆(U.S. National Library of Medicine, 简称NLM), 美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, 简称NCBI)和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, 简称NIH), 共同于2010-2011年, 收录了百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Co., Limited, 简称BPG)出版的12种开放获取生物医学期刊。12种期刊被NLM, NCBI和NIH共同主办的PubMed Central和PubMed平台, 公开面向全球发布, 读者免费阅读和下载全文。12种期刊被收录的名称及网址如下:

- 1 World Journal of Biological Chemistry (世界生物化学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1495/>
- 2 World Journal of Cardiology (世界心脏病学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1320/>
- 3 World Journal of Clinical Oncology (世界临床肿瘤学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1494/>
- 4 World Journal of Diabetes (世界糖尿病杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1498/>
- 5 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (世界胃肠内镜杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1323/>
- 6 World Journal of Gastrointestinal Oncology (世界胃肠肿瘤学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1324/>
- 7 World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology (世界胃肠病理生理学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1496/>
- 8 World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics (世界胃肠药理学与治疗杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1497/>
- 9 World Journal of Gastrointestinal Surgery (世界胃肠外科杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1325/>
- 10 World Journal of Hepatology (世界肝病杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1321/>
- 11 World Journal of Radiology (世界放射学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1322/>
- 12 World Journal of Stem Cells (世界干细胞杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1470/>

(总编辑: 马连生2011-05-30)